

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



WO98/46569

(51) 国際特許分類
C07D 211/60, 221/20, 401/12, 471/10,
A61K 31/445, 31/495

A1

(11) 国際公開番号

(43) 国際公開日

1998年10月22日 (22.10.98)

(21) 国際出願番号

(22) 国際出願日

(30) 優先権データ
特願平9/110153

1997年4月11日 (11.04.97)

PCT/JP98/01629
1998年4月8日 (08.04.98)

JP

(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)
住友製薬株式会社
(SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [JP/JP]
〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2-8 Osaka, (JP)

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)

植木靖之 (UEKI, Yasuyuki) [JP/JP]
〒669-1544 兵庫県三田市武庫が丘5丁目1番J-406号
Hyogo, (JP)

岡崎一彦 (OKAZAKI, Kazuhiko) [JP/JP]
〒662-0831 兵庫県西宮市丸橋町4-15

住友製薬西宮寮416号 Hyogo, (JP)

関 等 (SEKI, Hitoshi) [JP/JP]

〒659-0086 兵庫県芦屋市三条南町5丁目10-102 Hyogo, (JP)

長嶺 純 (NAGAMINE, Jun) [JP/JP]
〒561-0802 大阪府豊中市曾根東町2丁目10-3
住友化学曾根アパート343号 Osaka, (JP)
熊谷和夫 (KUMAGAI, Kazuo) [JP/JP]
〒669-1321 兵庫県三田市けやき台3丁目53の6 Hyogo, (JP)

(74) 代理人

弁理士 中村敏夫 (NAKAMURA, Toshio)
〒554-0022 大阪府大阪市此花区春日出3丁目1-98
住友製薬株式会社 法務部内 Osaka, (JP)

(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA,
CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU,
ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW,
ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラン
ア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

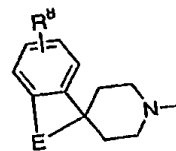
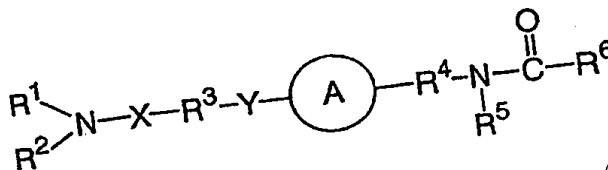
添付公開書類
国際調査報告書

(54) Title: BENZENE DERIVATIVES

(54) 発明の名称 ベンゼン誘導体

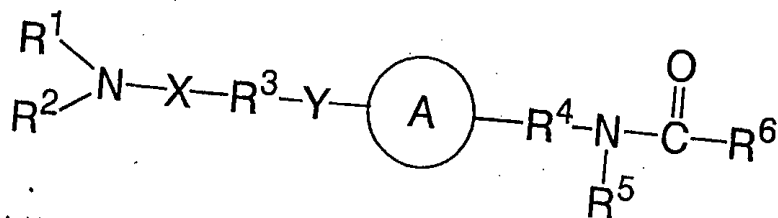
(57) Abstract

Benzene derivatives represented by general formula (1) or pharmaceutically acceptable salts thereof, which are useful as growth hormone liberation promoters, etc. wherein ring A represents an optionally substituted benzene ring, etc.; X represents a CO- or -SO₂-; Y represents oxygen or a single bond; R³ represents a single bond or C₁₋₃ alkylene; R⁴ represents a single bond or C₁₋₂ alkylene; R⁵ represents hydrogen, optionally hydroxylated alkyl, etc.; and R⁶ represents an optionally substituted, saturated nitrogen-containing heterocycle, etc.; or R¹ and R² may form together with the nitrogen atom (a), wherein E represents optionally, substituted ethylene, optionally substituted vinylene, -CH₂NR²- or -NR²CH₂- (wherein R² represents hydrogen, lower alkyl, lower alkanoyl or lower alkylsulfonyl); and



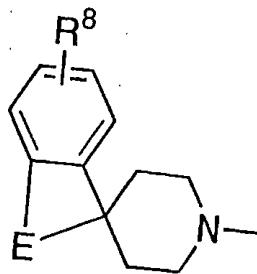
(a)

(57)要約 式:



[式中、環Aは、置換されてもよいベンゼン環等を表す。Xは-CO-または-SO₂-を表す。Yは、酸素原子または単結合を表す。R³は、単結合または炭素数1~3のアルキレンを表す。R⁴は、単結合または炭素数1~2のアルキレンを表す。R⁵は、水素原子を表すか、水酸基で置換されてもよいアルキル基等を表す。R⁶は、置換されてもよい飽和含窒素複素環基等を表す。

R¹およびR²は一緒になって窒素原子と共に、式:



(Eは、置換されてもよいエチレン、置換されてもよいビニレン、-CH₂NR⁹-または-NR⁹CH₂-を表す。R⁸は、置換基を表す。R⁹は、水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基または低級アルキルスルホニル基を表す。)で表される

で表されるベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩は、成長ホルモン放出亢進剤等として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェコ
DE ドイツ
DK デンマーク
EE エストニア
ES スペイン

FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサウ
GR ギリシャ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国
KZ カザフスタン
LC セントルシア
LI リヒテンシュタイン
LK スリ・ランカ

LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア
共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロヴェニア

SK スロヴァキア
SL シェラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャド
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴェトナム
YU ユーゴスラヴィア
ZW ジンバブエ

明 細 書

ベンゼン誘導体

5 技術分野

本発明は、成長ホルモン放出亢進剤等として有用なベンゼン誘導体または薬学上許容される塩に関する。

背景技術

- 10 個体の成長には種々の因子が関与するが、成長ホルモンの分泌過剰が巨人症や末端肥大症を起こし、成長ホルモン欠損症が小人症を呈することから、成長には成長ホルモンが最も重要な因子であることは明らかである。さらに成長ホルモンは身体の代謝過程において、蛋白質合成速度の上昇、炭水化物利用速度の減少、遊離脂肪酸の流通及び脂肪酸利用の増大等の基本的な効果を及ぼすことが知られている。
- 15 成長ホルモンを放出させる作用を有する様々な物質が知られており、アルギニン、L-3, 4-ジヒドロキシフェニルアラニン (L-DOPA)、グルカゴン、バソプレッシン、低血糖症を誘導するインシュリンなどが挙げられる。さらに、睡眠及び運動のような活動にも成長ホルモンを放出させる作用があることが知られている。これらの物質や活動は、ソマトスタチンの分泌の減少や、既知の成長ホルモン放出因子
- 20 (GRF) もしくは未知の内因性成長ホルモン放出因子の分泌の増大、のような種々の機序により視床下部において作用して、下垂体から間接的に成長ホルモンを放出させる要因となることも知られている。

体内における成長ホルモンの濃度を上げる方法としては、外因的に成長ホルモンを投与する方法が知られている。成長ホルモンは、死体の下垂体からの抽出品または組

25 換え品が使用されているが、これらは非常に高価であり、また下垂体からの抽出品は材料源に関連した疾患が成長ホルモンの受容者に伝播するという危険を伴っていた。

また、成長ホルモンは経口投与が困難であるため注射あるいは経鼻噴霧により投与さ

れることが必要であった。

体内における成長ホルモンの濃度を上げる第二の方法としては、内因的にGRFもしくはその誘導体(Schoen W. R.ら "Growth hormone secretagogues" in Annual Reports in Medicinal Chemistry; Academic Press, Vol.28, Chapter 19, 1993)または成長ホルモン産生・放出を刺激するペプチド(米国特許4,411,890)を投与する
5 方法が知られている。これらのペプチドは成長ホルモンと比較するとかなり小さいが、それでも様々なプロテアーゼによって分解されるために、これらは経口投与の際の生物学的利用率が低い。

英国特許2,297,972には成長ホルモン放出亢進剤として有用な非ペプチド性化合物
10 が記載されている。本化合物は、さまざまな生理的環境において安定であり、かつ非経口的、経鼻的、あるいは経口的な経路により投与可能であるが、臨床応用には至っていない。

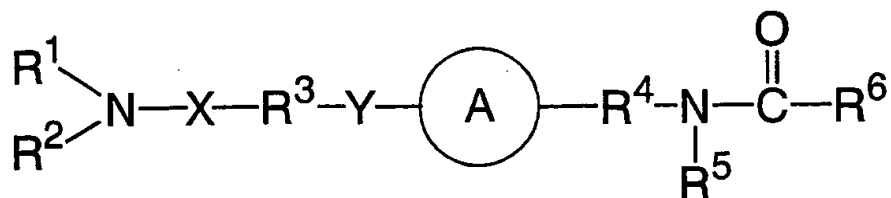
発明の開示

15 発明が解決しようとする課題は、医薬として適応可能な成長ホルモン放出亢進剤として有用な非ペプチド性化合物を提供することにある。

本発明者らは、種々の非ペプチド性化合物について検討した結果、ベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩が、医薬として適応可能な成長ホルモン放出亢進剤として有用であることを見いだして、本発明を完成した。

20 すなわち、本発明は以下の[1]から[13]に記載の発明に関する。

[1] 式1:



[式中、環Aは、置換されてもよいベンゼン環または置換されてもよいナフタレン環を表す。Xは、-CO-または-SO₂-を表す。Yは、酸素原子または単結合を表す。]

す。

- R^3 は、単結合または炭素数1～3のアルキレンを表す。 R^4 は、単結合または炭素数1～2のアルキレンを表す。 R^5 は、水素原子を表すか、水酸基で置換されてもよいアルキル基、水酸基で置換されてもよいアルケニル基または水酸基で置換されてもよいアルキニル基を表す。

R^6 は、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアミノアルキル基、置換されてもよい飽和含窒素複素環基、または置換されてもよい飽和含窒素複素環基で置換されたアルキル基を表す。

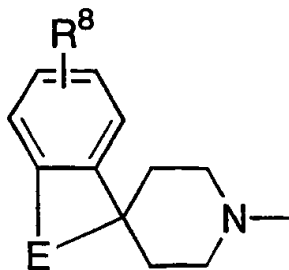
R^1 および R^2 は、下記の(1)、(2)または(3)のとおりである。

- (1) R^1 は、式： $Ar-R^7$ で表される基を表し、 R^2 は、水素原子または低級アルキル基を表す。

Ar は、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいナフチル基、置換されてもよいテトラヒドロナフチル基、置換されてもよいインデニル基、置換されてもよいインダニル基または置換されてもよいベンゾ複素環基を表す。 R^7 は、置換されてもよい炭素数1～4のアルキレン、置換されてもよい炭素数2～4のアルケニレン、置換されてもよい炭素数2～4のアルキニレンまたはシクロアルカンジイルを表す。

- (2) R^1 および R^2 が一緒になって窒素原子と共に、置換されてもよいフェニル基で置換された飽和含窒素複素環基を表す。

- (3) R^1 および R^2 が一緒になって窒素原子と共に、式：



(Eは、置換されてもよいエチレン、置換されてもよいビニレン、 $-CH_2N$
 R^9- または $-NR^9CH_2-$ を表す。 R^8 は、置換基を表す。 R^9 は、水素原子、

低級アルキル基、低級アルカノイル基または低級アルキルスルホニル基を表す。) で表される基を表す。]

で表されるベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩。

[2] 環Aが置換されてもよいベンゼン環である [1] 記載のベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩。

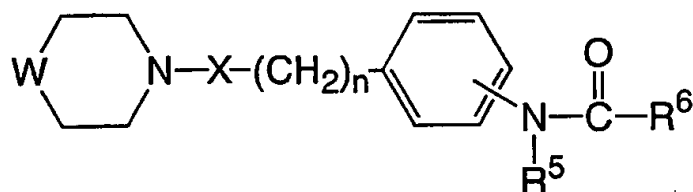
[3] R^1 および R^2 が一緒になって窒素原子と共に、置換されてもよいスピロ (インダン-1, 4'-ピペリジン) -1'-イル基、置換されてもよい1, 2-ジヒドロスピロ (3H-インドール-3, 4'-ピペリジン) -1'-イル基、置換されてもよい4-フェニルピペラジン-1-イル基、置換されてもよい4-フェニルピペリジン-1-イル基、置換されてもよい3-フェニルプロピル基、置換されてもよい1-ナフチルメチル基、置換されてもよい2-ナフチルメチル基、置換されてもよい2-(2, 3-ジヒドロ-2-インドリル) エチル基、または置換されてもよい2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-キノリル) エチル基である [1] または [2] 記載のベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩。

[4] Yが単結合である [1] ~ [3] のいずれか記載のベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩。

[5] R^3 がメチレンまたはエチレンである [1] ~ [4] のいずれか記載のベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩。

[6] R^4 が単結合である [1] ~ [5] のいずれか記載のベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩。

[7] 式:



[式中、X、 R^5 および R^6 は前記と同義である。

Wは、置換されてもよい1-インダニリデン基、置換されてもよいフェニルイミノ

基または置換されてもよいフェニルメチレン基を表す。nは、1または2を表す。]
で表される [1] 記載のベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩。

[8] Xが-CO-である [1] ~ [7] のいずれか記載のベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩。

- 5 [9] R⁶が置換されてもよい飽和含窒素複素環基または置換されてもよいアミノアルキル基である [1] ~ [8] のいずれか記載のベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩。

- [10] R⁶が置換されてもよい3-ピペリジルまたは置換されてもよい2-アミノ-2-プロピルである [1] ~ [9] のいずれか記載のベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩。

- 10 [11] [1] ~ [10] のいずれか記載のベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩を含有する医薬。

[12] 成長ホルモン放出亢進剤である [11] 記載の医薬。

- [13] [1] ~ [10] のいずれか記載のベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩を含有する成長ホルモン放出の亢進方法。

- 15 [14] 成長ホルモン放出亢進剤を製造するための、[1] ~ [10] のいずれか記載のベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩の使用。

- アリール基としては、例えば炭素数6~10のアリール基が挙げられ、具体的には
20 フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。

- 複素環基としては、例えば1から3個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を含有する単環もしくは2環の5~7員の飽和複素環基または不飽和複素環基が挙げられる。かかる飽和複素環基としては、具体的にはピペリジル、ピペラジニル、モルホルル、ピロリジル、ピラゾリジル、テトラヒドロフリル等が挙げられる。かかる
25 不飽和複素環基としては、具体的にはピリジル、ピラジル、インドリル、イソインドリル、イソチアゾリル、イソベンゾフラニル、クロメニル、ピロリル、フリル、チエニル、キノリル、イソキノリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、チアジ

アゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チオフェネイル、キノリニル、ピラジニル、イソチアゾリル、トリアゾリル、イミダゾロニーイル、オキサジアゾリル、ベンズイミダゾールー2ーイル、トリアゾリノニーイル、1H-テトラゾールー5ーイル等が挙げられる。

- 5 飽和含窒素複素環基としては、例えば1個の窒素原子を含有し、さらに1～2個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を含有してもよい単環もしくは2環の5～7員の飽和複素環基が挙げられる。好ましくは、例えば1～3個の窒素原子を含有する単環もしくは2環の飽和複素環基が挙げられる。さらに好ましい飽和含窒素複素環基としては、1個の窒素原子を含有する5～7員の単環の飽和複素環基が挙げられ、
- 10 さらに好ましくは、ピペリジルが挙げられ、特に好ましくは、3-ピペリジルが挙げられる。

- ベンゾ複素環基とは、ベンゼン環が縮環した複素環基をいい、例えばベンゼン環が縮環した単環の複素環基が挙げられる。具体的には、例えばベンゼン環が縮環した1から3個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を含有する単環の5～7員の
- 15 飽和複素環基または不飽和複素環基が挙げられる。好ましいベンゾ複素環基としては、2, 3-ジヒドロインドリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノキサニル、テトラヒドロフタラジル等のベンゼン環が縮環した1または2個の窒素原子を含有する単環の5～7員の飽和複素環基、インドリル、イソインドリル、キノリル、イソキノリル等のベンゼン環が縮環した1または2個の窒素原子
- 20 子を含有する単環の5～7員の不飽和複素環基等が挙げられる。

- 置換ベンゼン、置換ナフタレン、置換飽和含窒素複素環基、置換フェニル、置換ナフチル、置換テトラヒドロナフチル、置換インデニル、置換インダニルおよび置換ベンゾ複素環基における置換基、並びにR⁸で示される置換基としては、例えば下記の
- 25 置換基が挙げられ、これらの任意の1または複数の置換基で置換してもよい。

置換基：

水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルキル基、アルケニル基、

- アルキニル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニル
オキシ基、シクロアルキルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、複素環基、複
素環オキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、アルカノイル基、アルカノイル
オキシ基、アルカノイルアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アル
5 コキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アル
キルチオ基、ウレイド基等

なお、これらの置換基は、ここに記載の他の置換基によって置換されてもよい。

- 好ましい置換基の例としては、水酸基、アミノ基、アルキル基、複素環基、カルバ
モイル基、カルボキシル基、アルキルスルホニル基、ヒドロキシアルキル基、ジヒド
10 ロキシアルキル基、トリヒドロキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、カルボキ
シアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

さらに好ましい置換基の例としては、水酸基、1H-テトラゾール-5-イル基、
カルボキシル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ジヒドロキシプロピ
ル基、メチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

- 15 置換ベンゼンおよび置換ナフタレンにおける置換基の好ましい例としては、例えば
塩素原子、臭素原子、メチレンジオキシ、メトキシ、エトキシ、ベンジルオキシ、フ
エニル等が挙げられる。

- 式1において、環Aで示される置換されてもよいベンゼンにおけるYとR⁴の置換
20 位置としては、1, 2, 1, 3および1, 4が挙げられ、好ましくは、1, 2および
1, 3が挙げられ、特に好ましくは、1, 2が挙げられる。環Aで示される置換され
てもよいナフタレンにおけるYとR⁴の置換位置としては、例えば1, 2, 2, 3、
1, 3, 1, 4等が挙げられ、好ましくは2, 3が挙げられる。

- 25 アルキル基としては、例えば炭素数1~6の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基が挙
げられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、2-メ
チルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、3-メチルブチル、ヘキシル、

4-メチルペンチル等が挙げられる。低級アルキル基としては、例えば炭素数1～3の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基が挙げられる。

アルケニル基としては、例えば炭素数2～6の直鎖もしくは分岐鎖のアルケニル基が挙げられ、具体的にはビニル、アリル、クロチル、メタクリル、ブタジエニル、2-ペンテニル、3-ヘキセニル等が挙げられる。

アルキニル基としては、例えば炭素数2～6の直鎖もしくは分岐鎖のアルキニル基が挙げられ、具体的にはエチニル、1-プロピニル等が挙げられる。

水酸基で置換されてもよいアルキル基、水酸基で置換されてもよいアルケニル基および水酸基で置換されてもよいアルキニル基において、水酸基は1つまたは複数が置換してもよい。

アルコキシ基としては、例えば炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖のアルコキシ基が挙げられ、具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、1-メチルエトキシ、ブトキシ、2-メチルプロポキシ、1,1-ジメチルエトキシ、ペントキシ、3-メチルブトキシ、ヘキソキシ、4-メチルペントキシ等が挙げられる。

アルカノイル基としては、例えば炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖のアルカノイル基が挙げられ、具体的にはホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル等が挙げられる。低級アルカノイル基としては、例えば炭素数1～3の直鎖もしくは分岐鎖のアルカノイル基が挙げられる。

シクロアルキル基としては、例えば炭素数3～8のシクロアルキル基が挙げられ、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

炭素数1～4のアルキレンとしては、例えば炭素数1～4の直鎖もしくは分岐鎖のアルキレンが挙げられ、具体的にはメチレン、エチレン、エチリデン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、2-メチルトリメチレン等が挙げられる。炭素数1～3のアルキレンとしては、例えば炭素数1～3の直鎖もしくは分岐鎖のアルキレン

が挙げられる。炭素数 1～2 のアルキレンとしては、例えば炭素数 1～2 の直鎖もしくは分岐鎖のアルキレンが挙げられる。

炭素数 2～4 のアルケニレンとしては、例えば炭素数 2～4 の直鎖もしくは分岐鎖のアルケニレンが挙げられ、具体的にはビニレン、ビニリデン、プロペニレン、ブテニレン等が挙げられる。

炭素数 2～4 のアルキニレンとしては、例えば炭素数 2～4 の直鎖もしくは分岐鎖のアルキニレンが挙げられ、具体的にはエチニレン、プロピニレン、ブチニレン等が挙げられる。

シクロアルカンジイルとしては、例えば炭素数 3～7 のシクロアルカンジイルが挙げられ、具体的には 1, 2-シクロプロパンジイル、1, 3-シクロブタンジイル、1, 3-シクロペンタンジイル、1, 3-シクロヘキサンジイル、1, 4-シクロヘキサンジイル、1, 4-シクロヘプタンジイル等が挙げられる。

ハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

15

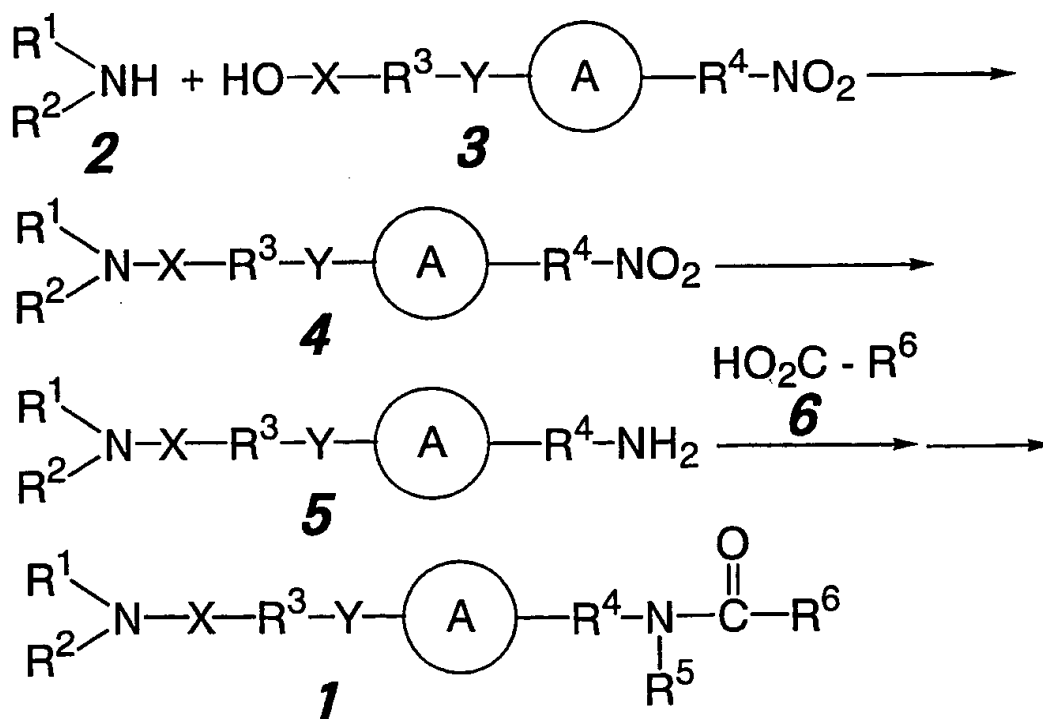
置換アミノ基、置換アミノアルキル基、置換炭素数 1～4 のアルキレン、置換炭素数 2～4 のアルケニレン、置換炭素数 2～4 のアルキニレン、置換エチレン、置換ビニレン、置換スピロ（インダン-1, 4'-ビペリジン）-1'-イル基、置換 1, 2-ジヒドロスピロ（3H-インドール-3, 4'-ビペリジン）-1'-イル基、置換 4-フェニルピペラジン-1-イル基、置換 4-フェニルビペリジン-1-イル基、置換 3-フェニルプロピル基、置換 1-ナフチルメチル基、置換 2-ナフチルメチル基、置換 2-（2, 3-ジヒドロ-2-インドリル）エチル基、置換 2-（1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-キノリル）エチル基、置換 1-インダニリデン基、置換フェニルイミノ基および置換フェニルメチレン基における置換基としては、前記の置換ベンゼン等における置換基と同じ基が挙げられる。置換アミノアルキル基には、例えばアミノ酸からカルボキシル基が除かれた残基も含まれる。

25

本発明のベンゼン誘導体において、単一あるいは複数の不斉中心を有する場合、本発明は、分離された純粋な光学異性体、部分的に精製されている光学異性体、ラセミ混合物、もしくはジアステレオマーとしてのそれらの混合物のいずれであっても、そのような光学異性体の全てを含む。

- 5 ベンゼン誘導体の薬学上許容される塩としては、例えば無機酸または有機酸との塩が挙げられる。無機酸としては、例えば塩酸、硝酸、硫酸、リン酸等が挙げられ、有機酸としてはギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、マレイン酸、クエン酸、マロン酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。また、本発明のベンゼン誘導体にカルボキシル基等の酸性官能基が存在する場合は、塩基との塩とすることもできる。塩基との塩としては、例えばアルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属等が挙げられる。なお、本発明には、ベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩の水和物等の溶媒和物も含まれる。
- 10

- 15 本発明のベンゼン誘導体は、例えば以下のようにして製造することができる。



[式中、X、Y、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 およびAは前記と同義である。]

式3の化合物と式2のアミンとを反応させることで、式4の化合物を得ることができる。式3の化合物と式2のアミンとの反応方法としては、例えば通常のペプチド結合生成方法（例えば、「ペプチド合成」丸善（株）1975；「ペプチド合成の基礎と実験」丸善（株）1985）等が挙げられる。式3においてXが $-SO_2-$ である場合は、スルホニルクロリド等に誘導し反応させるのが好ましい。例えば、スルホニルクロリド等と式2のアミンをアセトニトリル等の不活性溶媒中で、トリエチルアミン等の非プロトン性有機塩基の存在下反応させることができる。式2のアミンは、例えば英国特許2,297,972に記載の方法と同様にして製造することができる。

10 式4の化合物を還元することで、式5の化合物を製造することができる。還元の方法としては、例えば水素添加反応（例えば、メタノール等の溶媒中でパラジウム触媒等を用いる水素添加反応）、ヒドリド還元反応（例えば、エタノール等の溶媒中で水素化ホウ素ナトリウムと塩化スズを用いるヒドリド還元反応）等が挙げられる。式4においてXが $-SO_2-$ である場合は、ヒドリド還元反応が好ましい。

15 式5の化合物と式6の化合物とを、通常のペプチド結合生成方法等によって反応させ、さらに必要に応じて R^5 として置換基を導入することで本発明のベンゼン誘導体を製造することができる。置換基の導入方法としては、例えば還元的アミノ化反応等が挙げられる。式6の化合物は、市販品として入手可能であるか、または公知の方法（Williams R. M. "Synthesis of Optically Active α -amino Acids" Pergamon Press, Vol.7, 1989）で製造することができる。

20 なお、本製造方法において、必要に応じて官能基を保護することができる。保護基としては、公知のものが挙げられ、公知の方法で保護および脱保護を行うことができる（Greene T., Wuts P. G. M. "Protective Groups in organic Synthesis" John Wiley & Sons Inc., 1991）。

25

本発明のベンゼン誘導体は、内因性の成長ホルモン放出を亢進させることができるため、成長ホルモンと同様の効果および用途を有している。成長ホルモンの用途とし

ては、例えば以下のもの等が挙げられる。

- 高齢者における成長ホルモン放出の亢進／成長ホルモン欠損症の成人の治療／グル
ココルチコイドの同化的副作用の予防／骨粗鬆症の治療／免疫系の亢進／創傷治癒の
促進／骨折修復の促進／成長遅延の治療／急性もしくは慢性腎機能障害もしくは腎不
5 全の治療／成長ホルモン欠乏の子供を始めとする生理的短身長の治療／慢性疾患に関
連する短身長の治療／肥満症及び肥満症に関連した成長遅延の治療／Prader-
Willi 症候群及びTurner's 症候群に関連した成長遅延の治療／火傷患者
の回復の亢進及び入院日数の低減／胃腸手術のような大手術後の回復の亢進及び入院
日数の低減／子宮内成長遅延、骨格異形性、コルチソン過多症及びCushings
10 症候群の治療／ストレスがある患者における成長ホルモンの代用／骨軟骨異形性症、
Noonans 症候群、睡眠障害、Alzheimer's 疾患及び遅延性創傷治癒
の治療／肺機能不全及び人工呼吸器依存状態の治療／大手術後の蛋白質同化応答の減
衰及び吸収不良症候群の治療／癌もしくはAIDSのような慢性疾患に起因するカヘ
キシア及び蛋白質損失の低減／TPN（全非経口栄養）を受けている患者の体重増加
15 及び蛋白質増加の亢進／膵臓島細胞症をはじめとするインシュリン分泌過剰症の治療
／排卵誘発のための補助治療／胃及び十二指腸潰瘍を予防及び治療するための補助治
療／甲状腺の発育の亢進／年齢に関連する甲状腺機能の低下の予防／慢性的に血液透
析を行っている患者のための補助療法／免疫抑制状態の患者の治療／ワクチン接種後
の抗体反応の亢進のための治療／虚弱高齢者における筋力及び可動性の改善／虚弱高
20 齢者における皮膚の厚さ、代謝的恒常性、及び、腎臓の恒常性の保持／虚弱高齢者
における骨芽細胞、骨の再生、及び、軟骨成長の亢進／末梢神経症及び薬剤誘導性神経
症、Guillain-Barre 症候群、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、脳
血管の障害、及び、髄鞘脱落性疾患の治療／愛玩動物の免疫系の亢進／愛玩動物にお
ける加齢性疾患の治療／家畜類における成長促進／ヒツジにおける羊毛成長の亢進

25

本発明のベンゼン誘導体等は、ヒトのみならず、例えば、マウス、ラット、イヌ、
ウシ、ウマ、ヤギ、ヒツジ、ウサギ、ブタ等の各種哺乳動物にも適用できる。

本発明のベンゼン誘導体等は、通常の投与経路、例えば、経口、筋肉内、静脈内、皮下、腹腔内、鼻腔内または脳内投与により投与することができる。

投与量及び投与回数は、動物種、投与経路、症状の程度、体重等によって異なり、特に限定されないが、ヒトにおいては、通常成人1日あたり約1 μ g～1g、好まし

5 くは約1～500mgを1日1回もしくはそれ以上の回数で投与される。

投与剤形としては、例えば、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、坐剤、注射剤、経鼻剤等が挙げられる。製剤化の際は、通常の製剤担体を用い、常法により製造することができる。経口用製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤などを加えた後、常法により錠剤、顆粒剤、散

10 剤、カプセル剤などとすることができる。注射剤を調製する場合は、必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加し、常法により注射剤とすることができる。

実施例

15 以下、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によりなんら限定されるものではない。

本明細書中では、アミノ酸、保護基、活性基、溶媒等について、IUPAC-IUBに基づく略号、及び当該分野における慣用略号で表示する場合がある。

例えば、Bocとは、t-ブチルオキシカルボニルを意味する。

20 以下の実施例において使用したHPLC条件は、下記のとおりである。

カラム : YMC-ODS A-211 (株式会社ワイエムシィ)

A液 : 水 / 0.1%トリフルオロ酢酸

B液 : アセトニトリル / 0.1%トリフルオロ酢酸

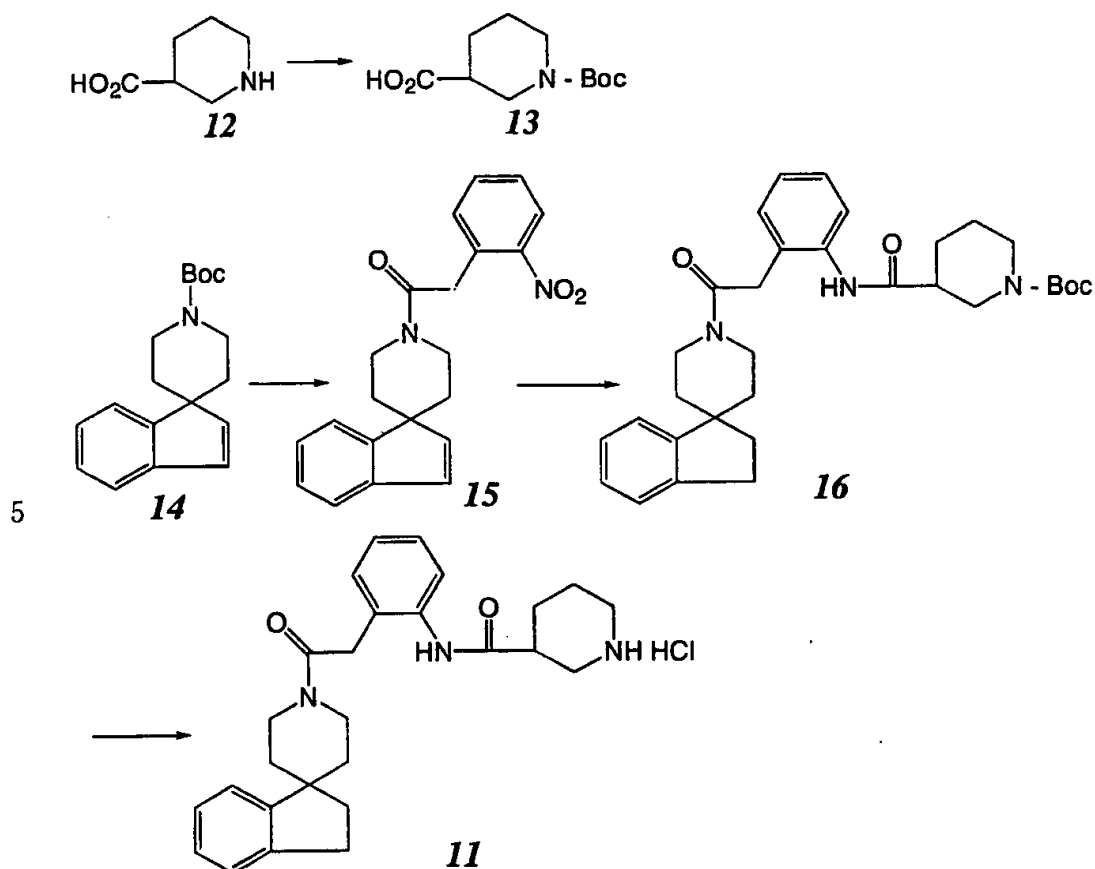
B% : 10%→35min→80%

25 検出波長 : 254 nm

流速 : 1.0ml/min

実施例 1

ピペリジン-3-カルボン酸 (2-(2-オキソ-2-スピロ(インダン-1, 4-
ピペリジン)-1-イル-エチル)-フェニル)-アミド塩酸塩 (11)



市販のニペコチン酸 (12) 20.14gをDioxane-H₂O=2:1 (180ml) に懸濁し、1N水酸化ナトリウム水溶液172mlとジ-*t*-ブチルジカルボナート 37.43gを氷冷下に加えて終夜攪拌した。反応液をジエチルエーテルで2回洗浄後、クエン酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣にヘキサンを加えて析出した結晶を濾取し、ヘキサンで洗浄して中間体 (13) 34.91g (98%) を得た。

10

¹H-NMR(CDCl₃, 270MHz) δ 1.45(9H, s), 1.74-1.58(2H, m), 2.06(1H, m), 2.48(1H, m), 2.85(1H, t, J=10.9Hz), 3.04(1H, brs), 3.88(1H, d, J=13.5Hz), 4.11(1H, brs), 7.5(1H, brs)

15

Chambers M. S. ら, J. Med. Chem., 35, 2033(1992)記載の方法により製造した化合物 (14) 0.07gをアセトニトリル20mlに溶解し、メタンスルホン酸 0.236gを氷冷下加えて1時間攪拌した後、反応液にトリエチルアミン0.248gを加えて中和した。そして1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 0.052g、2-ニトロフェニル酢酸0.049g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (EDC·HCl) 0.052gを加えて終夜攪拌した。溶媒を減圧下濃縮した後、酢酸エチルを加えて、飽和食塩水、10%クエン酸水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (25g, Hexane:酢酸エチル=1:1) で精製して、中間体 (15) 80.6mg (95%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 270MHz) δ 1.41(2H, m), 2.06(1H, td, J=13.2, 4.3Hz), 2.18(1H, td, J=12.8, 4.3Hz), 3.06(1H, td, J=12.8, 2.6Hz), 3.52(1H, td, J=14.5, 2.3Hz), 4.07(1H, d, J=16.2Hz), 4.15-4.05(1H, m), 4.23(1H, d, J=15.8Hz), 4.65(1H, d, J=13.5Hz), 6.82(1H, d, J=5.9Hz), 6.89(1H, d, J=5.6Hz), 7.29-7.20(2H, m), 7.39-7.31(3H, m), 7.46(1H, m), 7.60(1H, m), 8.12(1H, d, J=7.9Hz)

中間体 (15) 80.6mgをエタノール20mlに溶解し、10%Pd-C 50mgを加えて、水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。触媒をメンブランフィルターで濾別し、濾上物をエタノールで洗浄した。濾洗液を減圧下濃縮して得られた残渣を、ジメチルホルムアミド30mlに溶解し、HOBt 31mg、中間体 (13) 58mg、EDC·HCl 49mg、4-(ジメチルアミノ)ピリジン 31mgを加えて終夜攪拌した。酢酸エチルを加えて、飽和食塩水、10%クエン酸水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (20g, Hexane:酢酸エチル=3:1→1:1) で精製後、さらに分取用TLC (20×20cm, 1mm, CHCl₃:メタノール=20:1) で精製して、中間体 (16) 32.3mg (26%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 270MHz) δ 1.25(3H, m), 1.47(9H, s), 1.86-1.56(4H, m), 2.08(2H, t, J=7.2Hz), 2.15(1H, m), 2.55(1H, m), 3.09-2.79(4H, m), 3.37(1H, t, J=12.2Hz), 3.77(2H, s), 4.23-4.07(2H, m), 4.34(1H, d, J=13.5Hz), 4.58(1H, d, J=13.2Hz),

7.09-7.03(2H,m), 7.31-7.15(5H,m), 8.06(1H,d,J=6.2Hz), 10.32(1H,brs)

中間体(16) 32.3mgに4N塩酸/ジオキサン5mlを加えて、氷冷下1.5時間攪拌した。
そこへジエチルエーテルを加えて、さらに1時間攪拌した後、析出した白色沈澱を濾
取し、濾上物をジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥して、化合物(11) 22.1mg
5 (77%)を得た。

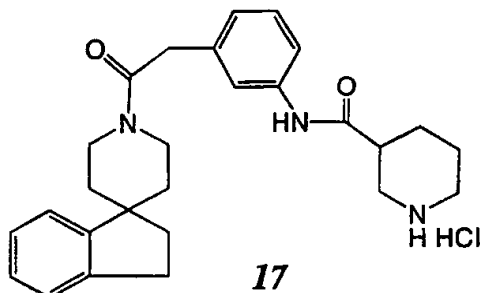
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.89-1.37(7H,m), 2.15-1.99(3H,m), 3.16-2.71(9H,m),
3.83-3.67(2H,m), 3.93(1H,brd,J=12.6Hz), 4.40(1H,brd,J=13.3Hz), 7.30-7.08
(7H,m), 7.50(1H,m), 8.72(1H,brs), 10.03(1H,d,J=9.5Hz)

HPLC保持時間: 28.91分

10

実施例 2

ピペリジン-3-カルボン酸(3-(2-オキソ-2-スピロ(インダン-1,4-
ピペリジン)-1-イル-エチル)-フェニル)-アミド塩酸塩(17)



15 実施例1に記載の方法と同様にして、2-ニトロフェニル酢酸の代わりに3-ニトロフェニル酢酸を用いて、化合物(17) 100.2mgを得た。

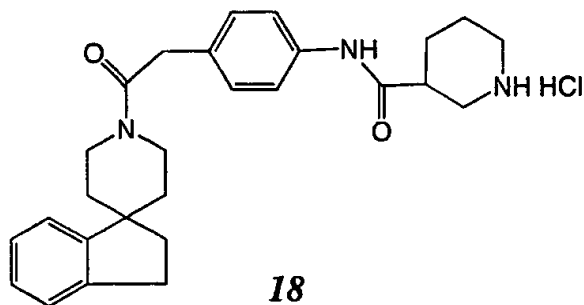
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.90-1.33(7H,m), 2.02-1.98(3H,m), 3.20-2.72(9H,m),
3.80-3.65(2H,m), 3.85(1H,m), 4.45(1H,m), 6.96(1H,d,J=7.7Hz), 7.26-7.09
(5H,m), 7.57-7.43(2H,m), 8.75(1H,brs), 10.25(1H,brs)

20 HPLC保持時間: 28.07分

実施例 3

ピペリジン-3-カルボン酸(4-(2-オキソ-2-スピロ(インダン-1,4-

ピペリジン) - 1 - イル - エチル) - フェニル) - アミド塩酸塩 (18)



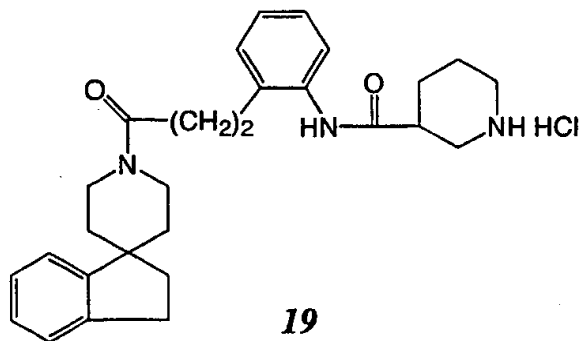
実施例 1 に記載の方法と同様にして、2-ニトロフェニル酢酸の代わりに4-ニトロフェニル酢酸を用いて、化合物 (18) 83.1mgを得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.89-1.34(7H, m), 2.03-1.97(3H, m), 3.26-2.68(9H, m), 3.73-3.60(2H, m), 3.90(1H, brd, $J=13.9\text{Hz}$), 4.39(1H, brd, $J=13.6\text{Hz}$), 7.19-7.06 (6H, m), 7.54(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.20-8.80(2H, m), 10.26(1H, s)

HPLC保持時間: 27.99分

10 実施例 4

ピペリジン - 3 - カルボン酸 (2 - (3 - オキソ - 3 - スピロ (インダン - 1, 4 -
ピペリジン) - 1 - イル - プロピル) - フェニル) - アミド塩酸塩 (19)



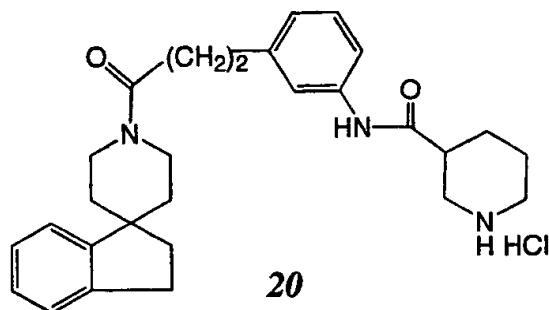
- 15 実施例 1 に記載の方法と同様にして、2-ニトロフェニル酢酸の代わりに2-ニトロロけい皮酸を用いて、化合物 (19) 52.6mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.89-1.40(7H, m), 2.10-1.98(3H, m), 3.25-2.55(13H, m), 3.80(1H, brd, $J=13.4\text{Hz}$), 4.41(1H, brd, $J=13.0\text{Hz}$), 7.19-7.07(6H, m), 7.27(1H, dd, $J=6.9, 1.8\text{Hz}$), 7.36(1H, m), 9.15-8.75(2H, m), 9.95(1H, s)

HPLC保持時間：29.98分

実施例 5

- 5 ピペリジン-3-カルボン酸 (3-(3-オキソ-3-スピロ (インダン-1, 4-
ピペリジン)-1-イル-プロピル)-フェニル)-アミド塩酸塩 (20)



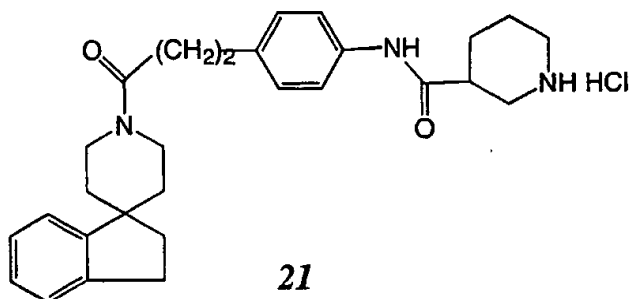
実施例 1 に記載の方法と同様にして、2-ニトロフェニル酢酸の代わりに3-ニトロ
ロけい皮酸を用いて、化合物 (20) 59.6mgを得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.89-1.35(7H, m), 2.03-1.98(3H, m), 3.25-2.56(13H, m),
3.80(1H, brd, $J=13.0\text{Hz}$), 4.40(1H, brd, $J=12.8\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.23-
7.09(5H, m), 7.45(2H, m), 9.10-8.70(2H, m), 10.22(1H, s)

HPLC保持時間：28.80分

実施例 6

- 15 ピペリジン-3-カルボン酸 (4-(3-オキソ-3-スピロ (インダン-1, 4-
ピペリジン)-1-イル-プロピル)-フェニル)-アミド塩酸塩 (21)



実施例 1 に記載の方法と同様にして、2-ニトロフェニル酢酸の代わりに4-ニト

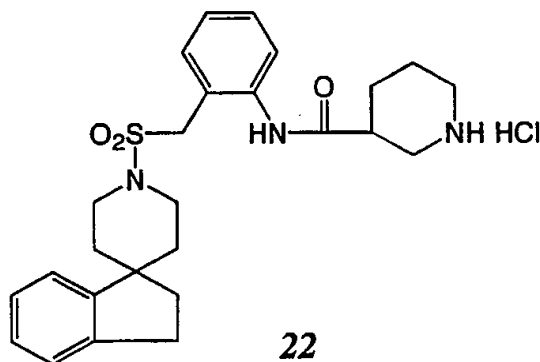
ロけい皮酸を用いて、化合物 (21) 60.5mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.89-1.36(7H, m), 2.03-1.98(3H, m), 3.25-2.55(13H, m),
3.81(1H, brd, $J=12.4\text{Hz}$), 4.39(1H, brd, $J=13.1\text{Hz}$), 7.19-7.08(6H, m), 7.50(2H, d,
 $J=8.4\text{Hz}$), 9.15-8.70(2H, m), 10.19(1H, s)

5 HPLC保持時間: 28.18分

実施例 7

ピペリジン-3-カルボン酸 (2-(スピロ(インダン-1, 4-ピペリジン))-1-
-スルホニルメチル)-フェニル)-アミド塩酸塩 (22)



10

実施例 1 に記載の方法と同様にして、2-ニトロフェニル酢酸、HOBt、EDC·HCl の代わりに 2-ニトロ- α -トルエンスルホニルクロリドを用いて、化合物 (22) 20.4mgを得た。

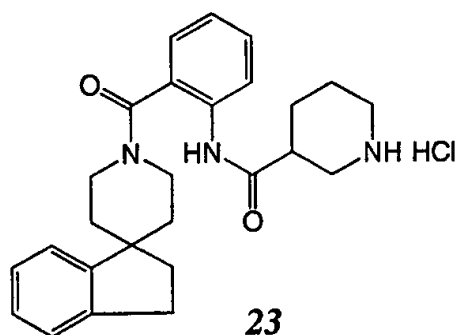
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 2.10-1.45(10H, m), 3.17-2.82(9H, m), 3.69-3.48(3H, m),
15 4.63-4.59(1H, m), 7.26-7.12(5H, m), 7.36(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.51-7.45(2H, m),
8.65(1H, brs), 9.77(1H, s)

HPLC保持時間: 30.75分

実施例 8

20 ピペリジン-3-カルボン酸 (2-(スピロ(インダン-1, 4-ピペリジン))-1-
-カルボニル)-フェニル)-アミド塩酸塩 (23)

20



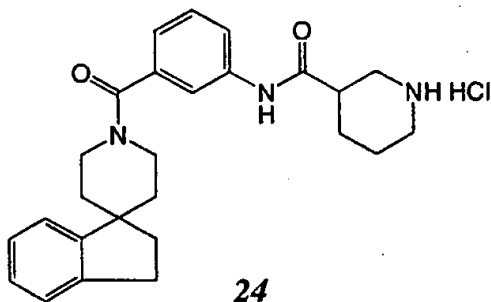
実施例 1 に記載の方法と同様にして、2-ニトロフェニル酢酸の代わりに2-ニトロ安息香酸を用いて、化合物(23) 49.9mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.34(1H, brd, $J=12.3\text{Hz}$), 1.89-1.52(6H, m), 2.03(3H, m),
 5 3.60-2.84(10H, m), 4.48(1H, brd, $J=11.5\text{Hz}$), 7.27-7.10(5H, m), 7.42-7.35(3H,
 m), 8.60(1H, m), 9.88(1H, d, $J=12.6\text{Hz}$)

HPLC保持時間: 27.99分

実施例 9

10 ピペリジン-3-カルボン酸(3-(スピロ(インダン-1,4-ピペリジン)-1-カルボニル)-フェニル)-アミド塩酸塩(24)



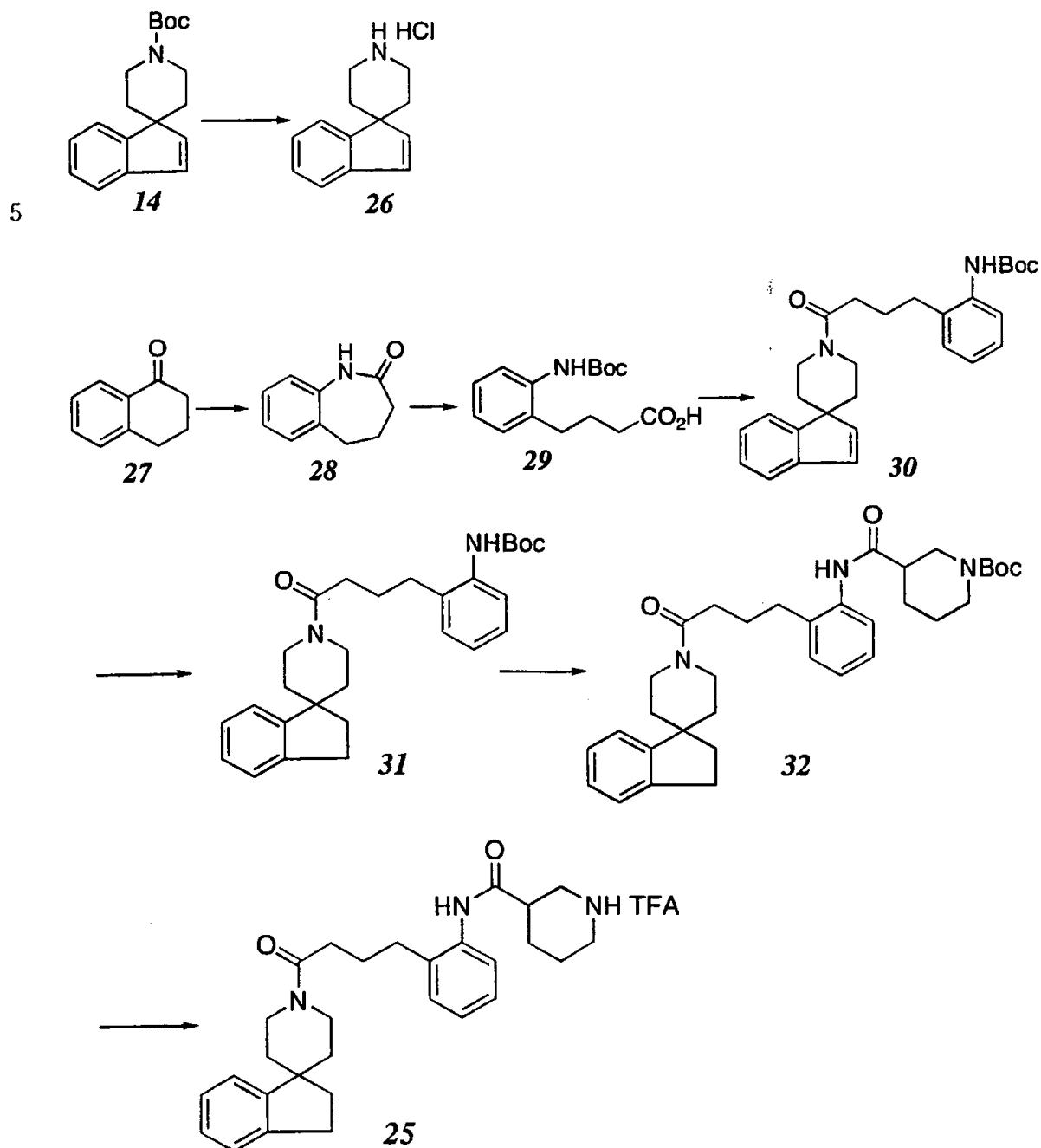
実施例 1 に記載の方法と同様にして、2-ニトロフェニル酢酸の代わりに3-ニトロ安息香酸を用いて、化合物(24) 88.1mgを得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.89-1.30(7H, m), 2.06(3H, m), 3.35-2.84(9H, m),
 3.63-3.50(1H, m), 4.46(1H, m), 7.25-7.10(5H, m), 7.37(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.62
 (1H, m), 7.74(1H, m), 9.20-8.75(2H, m), 10.47(1H, s)

HPLC保持時間: 28.14分

実施例 10

ピペリジン-3-カルボン酸 (2-(4-オキソ-4-スピロ (インダン-1, 4-
ピペリジン) -1-イル-ブチル) -フェニル) -アミド・トリフルオロ酢酸塩 (2
5)



実施例 1 に記載の化合物 (14) 10.446g を 4N 塩酸 / ジオキサン 250ml に溶解し、0℃ で 2 時間攪拌した。減圧下濃縮後、ジエチルエーテル 1000ml を加えて 30 分間攪拌後濾取し、エーテルで洗浄後乾燥して、中間体 (26) 7.999g (98%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 1.28 (2H, d, J=14.3Hz), 2.35 (2H, td, J=13.5, 3.8Hz),
5 3.21 (2H, td, J=12.8, 2.8Hz), 3.40 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=5.7Hz), 7.13 (1H, d, J=5.7Hz), 7.40-7.19 (4H, m), 9.29 (2H, brs)

市販のテトラロン (27) 1.46g、トリクロロ酢酸 15g、アジ化ナトリウム 1.0g を混合し、60℃ で 8 時間攪拌した。放冷後、水 75ml を加えて析出した結晶を濾取し、水及びヘキサンにて洗浄後乾燥して中間体 (28) 0.878g (55%) を得た。

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 2.17-2.02 (4H, m), 2.66 (2H, t, J=6.8Hz), 6.94 (1H, d, J=7.9Hz), 7.06 (1H, td, J=7.3, 1.1Hz), 7.24-7.17 (2H, m), 9.50 (1H, s)

中間体 (28) 0.854g を酢酸 10ml 及び濃塩酸 10ml に溶解し、11 時間加熱還流した。放冷後減圧下濃縮し、得られた残渣に水 30ml、ジオキサン 30ml、水酸化ナトリウム 0.636g を加えて溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート 1.156g を加えて終夜攪拌した。
15 反応液にクエン酸を加えて酸性とした後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。再び、残渣を酢酸エチルに溶解し、シクロヘキシルアミン 0.496ml を滴下して、析出した結晶を濾取した。さらにその結晶を酢酸エチルと 10% クエン酸水溶液を用いて溶解し、分液して有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して中間体 (29)

20 0.835g (56%) を得た。

中間体 (29) 0.835g をジメチルホルムアミド 30ml に溶解し、中間体 (26) 0.669g、HOBt 0.404g、EDC·HCl 0.573g、トリエチルアミン 0.42ml を加えて終夜攪拌した。酢酸エチルを加えて、飽和食塩水、10% クエン酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (50g、Hexane:酢酸エチル=2:1) で精製して中間体 (30) 0.720g (54%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.45-1.33 (2H, m), 1.54 (9H, s), 2.08-1.83 (4H, m), 2.46-

2.42(2H, m), 2.66-2.60(2H, m), 3.03(1H, td, J=13.2, 2.6Hz), 3.36(1H, td, J=13.2, 2.6Hz), 3.93(1H, d, J=14.1Hz), 4.75(1H, d, J=13.6Hz), 6.81(1H, d, J=5.7Hz), 6.86(1H, d, J=5.7Hz), 6.97(1H, td, J=7.3, 0.9Hz), 7.35-7.10(6H, m), 8.01(1H, brd, J=8.1Hz), 8.36(1H, brs)

- 5 中間体(30) 0.720gをメタノール50mlに溶解し、10% Pd-C 0.40gを加えて水素雰囲気下3時間攪拌した。触媒を濾別後、溶媒を減圧下濃縮して中間体(31) 0.647g(89%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.54(9H, s), 1.60-1.49(2H, m), 1.85-1.65(4H, m), 2.08(2H, t, J=6.9Hz), 2.40(2H, m), 2.61(2H, m), 2.82(1H, brt, J=12.5Hz), 2.94(2H, t, J=7.3Hz), 3.20(1H, brt, J=12.8Hz), 3.79(1H, brd, J=12.3Hz), 4.69(1H, brd, J=13.0Hz), 6.95(1H, t, J=7.3Hz), 7.23-7.09(6H, m), 8.00(1H, brd, J=8.0Hz), 8.41(1H, brs)

- 15 中間体(31) 0.647gを4N塩酸/ジオキサン40mlに溶解し、水冷下3時間攪拌した。減圧下濃縮後得られた残渣をジメチルホルムアミド50mlに溶解し、実施例1記載の中間体(13) 0.481g、HOBt 0.284g、EDC·HCl 0.604g、ジメチルアミノピリジン 0.256g、トリエチルアミン0.44mlを加えて終夜攪拌した。酢酸エチルを加えて、飽和食塩水、10%クエン酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム(30g、Hexane:酢酸エチル=2:1)で精製して中間体(32) 0.592g(73%)を得た。

20 ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.44(9H, s), 1.90-1.40(10H, m), 2.20-2.04(3H, m), 2.46(2H, m), 2.60(2H, m), 2.84(1H, t, J=13.0Hz), 2.96(2H, t, J=7.1Hz), 3.15-2.55(2H, m), 3.26(1H, t, J=13.1Hz), 3.85(1H, brd, J=14.3Hz), 4.40-3.95(2H, m), 4.63(1H, brd, J=11.7Hz), 7.01(1H, t, J=7.3Hz), 7.26-7.11(6H, m), 8.25(1H, m), 9.72(1H, m)

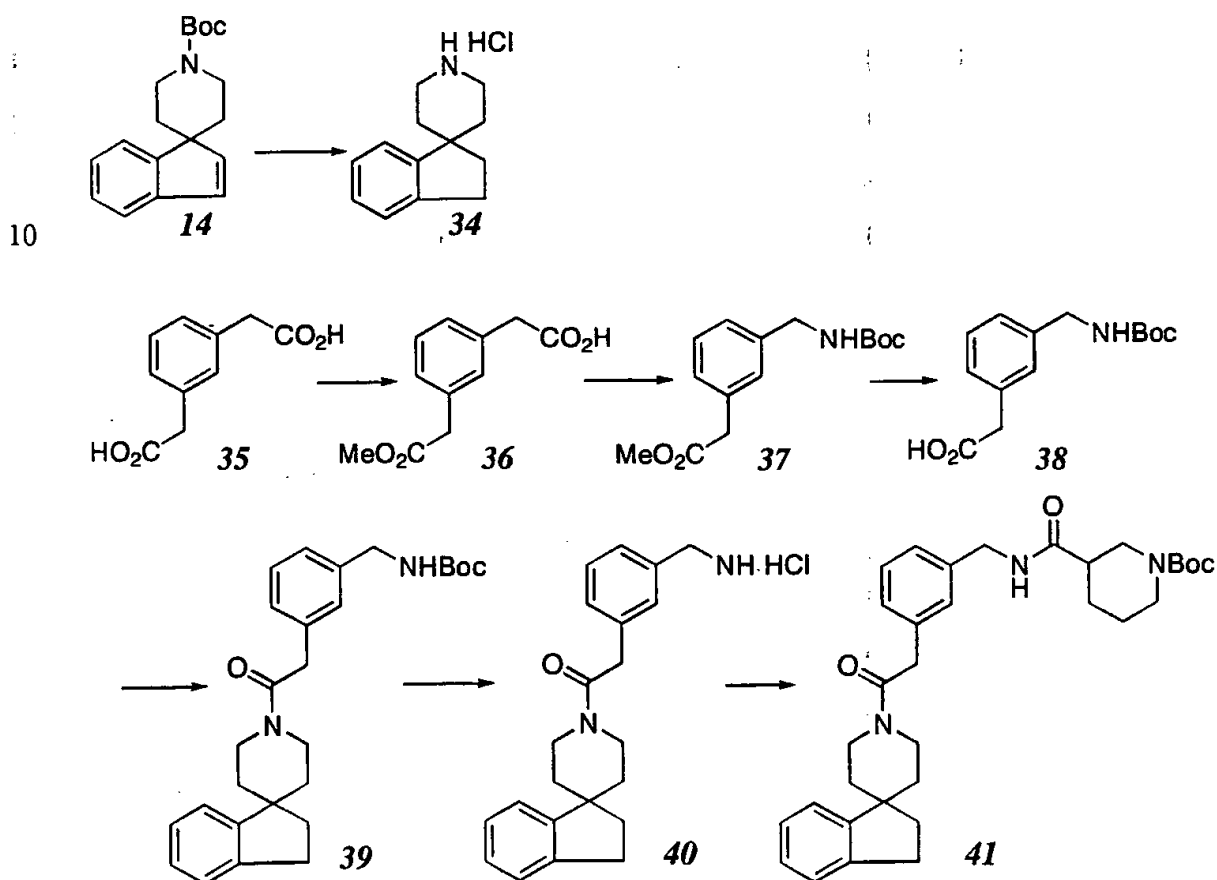
- 25 中間体(32) 0.190gを4N塩酸/ジオキサン30mlに溶解し、室温にて1.5時間攪拌した。減圧下濃縮後得られた残渣を水に溶解し、HPLCにより精製して(3cmφカラム使用、水-CH₃CN-TFA系)化合物(25) 0.129g(77%)を得た。

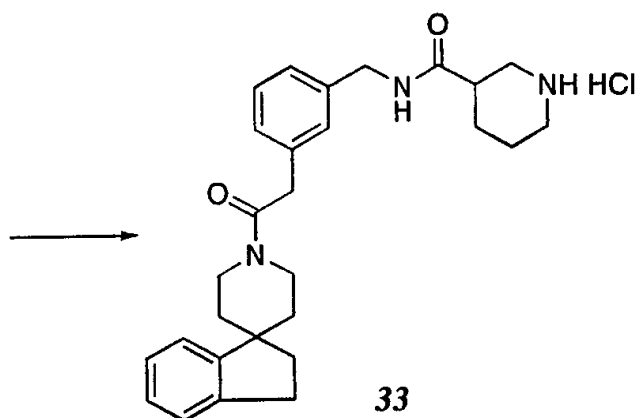
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.95-1.40(9H, m), 2.08-2.03(3H, m), 2.41(2H, m), 2.55(2H, m), 2.77(1H, t, $J=13.0\text{Hz}$), 2.87(3H, m), 3.04(2H, m), 3.19(2H, m), 3.34(1H, brd, $J=10.8\text{Hz}$), 3.83(1H, brd, $J=13.4\text{Hz}$), 4.48(1H, brd, $J=11.9\text{Hz}$), 7.23-7.07(7H, m), 7.60(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.61(2H, brs), 9.82(1H, d, $J=5.3\text{Hz}$)

5 HPLC保持時間: 31.98分

実施例 11

ピペリジン-3-カルボン酸 2-(2-オキソ-2-ス피ロ(インダン-1, 4-
ピペリジン)-1-イル-エチル)-ベンジルアミド塩酸塩 (33)





実施例 1 に記載の化合物 (14) 1.568g をエタノール 100ml に溶解し、10%Pd-C 0.412g を加えて、水素雰囲気下 2 時間攪拌した。触媒を濾別しエタノールで洗浄後、溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣を 4N 塩酸 / ジオキサン 50ml に溶解し、0℃で 2.5 時間攪拌した。減圧下濃縮後得られた残渣にジエチルエーテルを加えて析出した結晶を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した。減圧下乾燥して中間体 (34) 1.269g (定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.58(2H, d, $J=13.5\text{Hz}$), 2.08-1.97(4H, m), 2.86(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.99(2H, td, $J=13.0, 2.4\text{Hz}$), 3.25(2H, m), 7.23-7.10(4H, m), 9.07 (2H, brs)

市販の 1, 3-フェニレン二酢酸 (35) 5.00g をメタノール 50ml に溶解し、EDC·HCl 4.94g、ジメチルアミノピリジン 0.63g を加えて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと 1N 塩酸を加えて分液し、有機層を 1N 塩酸と飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム (100g, CHCl_3) で精製して中間体 (36) 2.204g (41%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 3.62(2H, s), 3.63(2H, s), 3.68(3H, s), 7.23-7.17(3H, m), 7.32-7.25(1H, m)

中間体 (36) 1.126g をベンゼン 50ml に溶解し、トリエチルアミン 0.657g とジフェニルホスホリルアジド 1.786g を加えて 3 時間加熱還流した。放冷後、第三ブタノール 30ml を加えてさらに 24 時間加熱還流を続けた。溶媒を減圧下濃縮後、酢酸エチルを加えて、飽和食塩水、10%クエン酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (50g、Hexane:酢酸エチル=2:1) で精製して中間体 (37) 0.540g(36%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.46(9H, s), 3.62(2H, s), 3.69(3H, s), 4.30(2H, d, J=5.9Hz), 4.86(1H, brs), 7.22-7.15(3H, m), 7.33-7.26(1H, m)

中間体 (37) 0.520gをメタノール30mlに溶解し、4N NaOH 2.31mlを加えて終夜攪拌した。反応液にクエン酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルと水を加えて分液し、有機層を10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して中間体 (38) 0.493g (定量的) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.45(9H, s), 3.62(2H, s), 4.31-4.20(2H, m), 4.88(1H, brs), 7.32-7.18(4H, m)

中間体 (38) 0.172gをジメチルホルムアミド50mlに溶解し、中間体 (34) 0.145g、HOBt 0.087g、EDC·HCl 0.124g、トリエチルアミン0.065gを加えて終夜攪拌した。酢酸エチルを加えて、飽和食塩水、10%クエン酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (15g、Hexane:酢酸エチル=2:1→1:1) で精製して中間体 (39) 0.254g(90%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.45(9H, s), 1.60-1.40(3H, m), 1.76(1H, dt, J=13.0, 4.8Hz), 2.11-1.96(2H, m), 2.80(1H, td, J=13.0, 2.9Hz), 2.91(2H, t, J=7.4Hz), 3.17(1H, m), 3.76(2H, s), 3.85(1H, m), 4.30(2H, d, J=5.9Hz), 4.64(1H, m), 4.95(1H, brs), 7.06-7.02(1H, m), 7.22-7.13(6H, m), 7.32-7.27(1H, m)

中間体 (39) 0.254gを4N塩酸/ジオキサン20mlに溶解し、0℃で2時間攪拌した。減圧下濃縮後得られた残渣にジエチルエーテルを加えて析出した結晶を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した。減圧下乾燥して中間体 (40) 0.170g(78%)を得た。

中間体 (40) 0.081gをジメチルホルムアミド30mlに溶解し、実施例1に記載の中間体 (13) 0.065g、HOBt 0.039g、EDC·HCl 0.055g、トリエチルアミン0.040mlを加えて終夜攪拌した。酢酸エチルを加えて、飽和食塩水、10%クエン酸水溶液、飽和重

曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (20g、Hexane:酢酸エチル=1:3) で精製して中間体 (41) 0.119g(99%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.42(9H, s), 1.95-1.40(6H, m), 2.12-1.97(2H, m), 2.31
5 (2H, brs), 2.80(1H, td, J=13.0, 2.9Hz), 2.91(2H, t, J=7.4Hz), 3.06-2.75(1H, m),
3.23-3.09(2H, m), 3.74(2H, s), 4.00-3.69(3H, m), 4.40(2H, brs), 4.63(1H, m),
6.62(1H, brs), 7.07-7.03(1H, m), 7.22-7.13(6H, m), 7.31-7.26(1H, m)

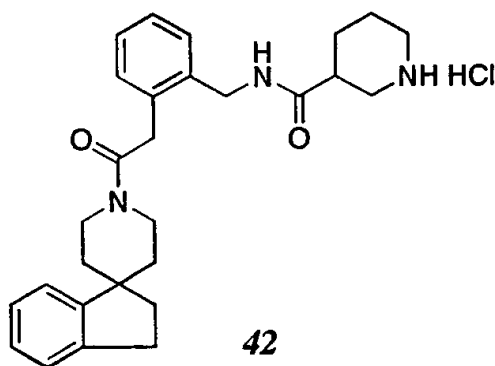
中間体 (41) 0.119gを4N塩酸/ジオキサン20mlに溶解し、0℃で2時間攪拌した。減圧下濃縮後得られた残渣を水に溶解し、凍結乾燥して化合物 (33) 0.098g(93%)
10 を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ 1.80-1.35(7H, m), 1.98-1.87(1H, m), 2.00(2H, t,
J=7.3Hz), 2.98-2.68(6H, m), 3.22-3.09(3H, m), 3.78-3.66(2H, m), 3.91(1H, brd,
J=13.2Hz), 4.32-4.18(2H, m), 4.40(1H, brd, J=12.8Hz), 7.19-7.08(7H, m), 7.26
(1H, t, J=7.8Hz), 8.72(1H, t, J=5.6Hz), 9.08-8.92(2H, m)

15 HPLC保持時間: 28.28分

実施例 12

ピペリジン-3-カルボン酸 2-(2-オキソ-2-スピロ(インダン-1, 4-
ピペリジン)-1-イル-エチル)-ベンジルアミド塩酸塩 (42)



20

実施例 11 に記載の方法と同様にして、1,3-フェニレン二酢酸の代わりに1,

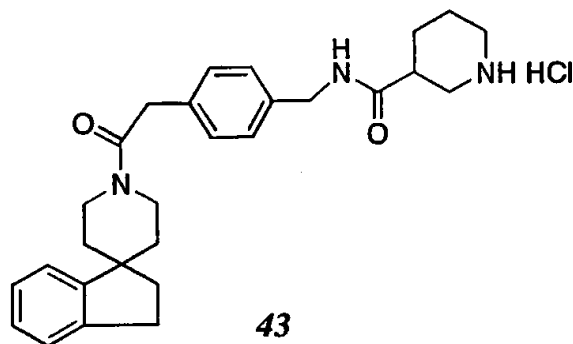
2-フェニレン二酢酸を用いて、化合物(42) 0.053gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.74-1.42(7H, m), 1.94-1.89(1H, m), 2.05(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.95-2.73(6H, m), 3.24-3.10(3H, m), 3.80(2H, s), 3.91(1H, brd, $J=12.6\text{Hz}$), 4.31-4.17(2H, m), 4.41(1H, brd, $J=12.5\text{Hz}$), 7.24-7.09(8H, m), 8.55
5 (1H, m), 8.95-8.82(2H, m)

HPLC保持時間: 29.10分

実施例13

10 ピペリジン-3-カルボン酸 4-(2-オキソ-2-スビロ(インダン-1, 4-
ピペリジン)-1-イル-エチル)-ベンジルアミド塩酸塩(43)



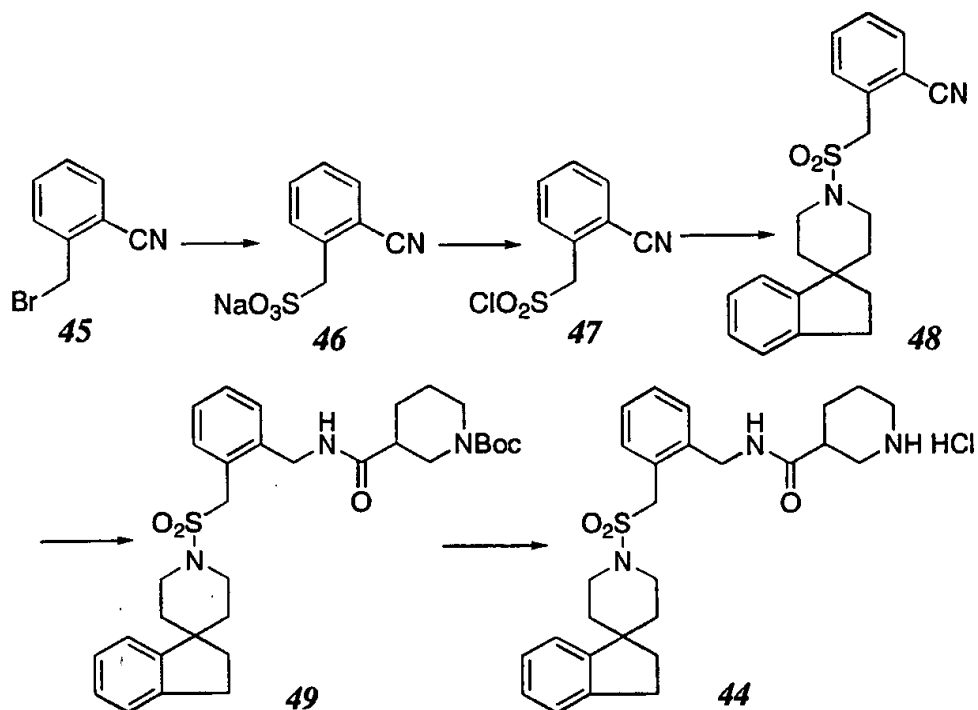
実施例11に記載の方法と同様にして、1,3-フェニレン二酢酸の代わりに1,4-フェニレン二酢酸を用いて、化合物(43) 0.095gを得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.46-1.37(2H, m), 1.62-1.52(4H, m), 1.82-1.70(1H, m), 1.95-1.87(1H, m), 2.01(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.76-2.65(2H, m), 2.86-2.81(3H, m), 3.03-2.96(1H, m), 3.24-3.09(3H, m), 3.78-3.65(2H, m), 3.96-3.91(1H, m), 4.32-4.16(2H, m), 4.39(1H, brd, $J=13.6\text{Hz}$), 7.22-7.06(8H, m), 8.65-8.56(3H, m)

HPLC保持時間: 28.22分

20 実施例14

ピペリジン-3-カルボン酸 2-(スビロ(インダン-1, 4-ピペリジン)-1-
-スルホニルメチル)-ベンジルアミド塩酸塩(44)



市販の 2-シアノベンジルブロミド (45) 10.09g と亜硫酸ナトリウム 6.48g を水 50ml に溶解し、2 時間加熱還流した。溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を水から再
5 結晶して、中間体 (46) 3.906g (35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 3.92 (2H, s), 7.40 (1H, m), 7.63–7.56 (2H, m), 7.72 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$)

中間体 (46) 0.653g と五塩化リン 0.873g を氷冷下混合し、そのまま終夜攪拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加えて分液し、クロロホルムで 2 回抽出した。有機
10 層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して中間体 (47) 0.572g (89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 300MHz) δ 5.11 (2H, s), 7.67–7.60 (1H, m), 7.74–7.72 (2H, m), 7.82 (1H, dt, $J=7.5, 0.9\text{Hz}$)

中間体 (47) 0.563g と実施例 11 に記載の中間体 (34) 0.292g をジメチルホルム
15 ムアミド 30ml に溶解し、氷冷下トリエチルアミン 0.54ml を 5 回に分けて加えた (2 時間)。終夜攪拌した後、反応液に酢酸エチルを加えて、飽和食塩水、1N 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下

濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (10g、Hexane:酢酸エチル=2:1) & (10g、トルエン→トルエン:酢酸エチル=1:1) で精製して中間体 (48) 0.128g(27%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ 1.53(2H, d, $J=13.9\text{Hz}$), 1.88(2H, td, $J=12.6, 4.0\text{Hz}$), 2.01
(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.90(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.99(2H, td, $J=12.6, 2.4\text{Hz}$), 3.67(2H, d,
5 $J=12.6\text{Hz}$), 4.46(2H, s), 7.26-7.11(4H, m), 7.49(1H, td, $J=7.5, 1.3\text{Hz}$), 7.64
(1H, td, $J=8.0, 0.9\text{Hz}$), 7.76-7.71(2H, m)

中間体 (48) 0.021gを塩化メチレン10mlに溶解し、水素化ホウ素テトラブチルア
ンモニウム0.137gを加えて、29時間加熱還流した。放冷後減圧下濃縮し、残渣に1N塩
酸10mlを加えてさらに1時間加熱還流した。反応液に水酸化ナトリウムを加えてアル
10 カリ性とした後、クロロホルムで三回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥
後減圧下濃縮した。

得られた残渣をジメチルホルムアミド20mlに溶解し、実施例1に記載の中間体 (1
3) 0.013g、HOBt 0.008g、EDC·HCl 0.011gを加えて終夜攪拌した。反応液に4-(3-ア
ミノプロピル)モルホリンを加えてさらに1時間攪拌後、酢酸エチルを加えて、飽和
15 食塩水、10%クエン酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無
水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣を調製的シリカゲルT L
C (1mm、20×20cm、Hexane:酢酸エチル=1:1) で精製して中間体 (49)
0.022g(66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ 1.42(9H, s), 2.06-1.45(10H, m), 2.26(1H, m), 3.08-2.75
20 (6H, m), 3.77(2H, d, $J=12.5\text{Hz}$), 3.95-3.65(1H, m), 4.03(1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 4.36
(2H, s), 4.54(2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 6.77(1H, brs), 7.24-7.13(4H, m), 7.42-7.30(4H,
m)

中間体 (49) 0.022gを4N塩酸/ジオキサン10mlに溶解し、0℃で2時間攪拌した。
減圧下濃縮後得られた残渣を水に溶解し、凍結乾燥して化合物 (44) 0.020g(定量
25 的)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz}) \delta$ 2.02-1.51(10H, m), 3.30-2.71(9H, m), 3.60(2H, brd,
 $J=11.7\text{Hz}$), 4.45(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 4.55(2H, s), 7.40-7.14(8H, m), 8.85-8.65(3H,

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ 3.83(3H, s), 6.50(1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 7.52(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$),
7.66(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.68–7.60(1H, m), 7.83–7.73(2H, m)

- 中間体 (5 2) 0.043g をメタノール10ml に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液
1.39ml を加えて終夜攪拌した。反応液を1N 塩酸で酸性とした後、酢酸エチルを加えて、
5 1N 塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧
下濃縮して中間体 (5 3) 0.036g(90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz}) \delta$ 6.68(1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 7.59(1H,
t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.02(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 8.20(1H, s), 12.56(1H,
brs)

- 10 中間体 (5 3) 0.036g をジメチルホルムアミド30ml に溶解し、実施例 10 に記載の
中間体 (2 6) 0.046g、HOBt 0.028g、EDC·HCl 0.040g、トリエチルアミン0.029ml を
加えて終夜攪拌した。酢酸エチルを加えて、飽和食塩水、1N 塩酸、飽和重曹水、飽和
食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得
られた残渣を調製のシルカゲル T L C (1mm, 20×20cm, Hexane:酢酸エチル=1:1) で
15 精製して中間体 (5 4) 0.034g(49%) を得た。

- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ 1.48(2H, m), 2.09(2H, td, $J=12.6, 4.2\text{Hz}$), 3.15(1H, t,
 $J=12.1\text{Hz}$), 3.54(1H, t, $J=12.5\text{Hz}$), 4.23(1H, d, $J=13.9\text{Hz}$), 4.79(1H, d, $J=13.4\text{Hz}$),
6.84(1H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 6.90(1H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 7.37–7.19
(4H, m), 7.50(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.63(1H, dt, $J=7.9, 1.5\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J=15.4$
20 Hz), 7.75(1H, dt, $J=7.9, 1.6\text{Hz}$), 7.84(1H, s)

中間体 (5 4) 0.034g をエタノール30ml に溶解し、10%Pd-C 0.030g と4N 塩酸/ジオ
キサン0.03ml を加えて、水素雰囲気下18時間攪拌した。触媒を濾別しエタノールで洗
浄後、溶媒を減圧下濃縮した。

- 得られた残渣をジメチルホルムアミド20ml に溶解し、実施例 1 に記載の中間体 (1
25 3) 0.024g、HOBt 0.014g、EDC·HCl 0.020g、トリエチルアミン0.014ml を加えて終夜
攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて、飽和食塩水、10%クエン酸水溶液、飽和重
曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下

濃縮して得られた残渣を調製的シリカゲルTLC (1mm、20×20cm、Hexane:酢酸エチル=1:4) で精製して中間体 (55) 0.035g(66%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.41(9H, s), 2.14-1.43(10H, m), 2.29(1H, m), 2.67(2H, td, J=8.2, 3.8Hz), 2.78(1H, td, J=13.0, 2.9Hz), 3.08-2.90(5H, m), 3.18(1H, td, J=12.6, 2.9Hz), 3.23-3.13(1H, m), 3.80(1H, d, J=13.9Hz), 3.83-3.60(1H, m), 3.93(1H, d, J=12.7Hz), 4.40(2H, d, J=4.6Hz), 4.63(1H, m), 6.43(1H, brs), 7.29-7.07(8H, m)

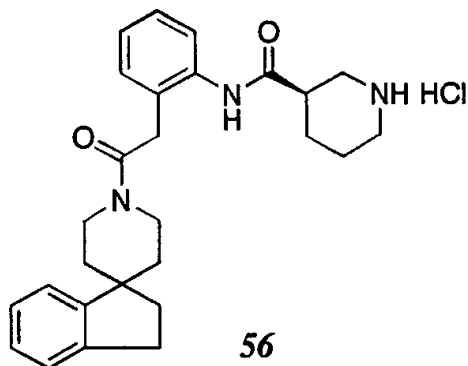
中間体 (55) 0.035gを4N塩酸/ジオキサン10mlに溶解し、氷冷下2時間攪拌した。減圧下濃縮後得られた残渣を水に溶解し、HPLCにより精製して (3cmφカラム使用、水-CH₃CN-TFA系) 化合物 (50) 0.019g(62%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ 1.45-1.40(2H, m), 1.63-1.50(4H, m), 1.75(1H, m), 1.91(1H, m), 2.02(2H, t, J=7.1Hz), 2.75-2.56(4H, m), 2.87-2.79(5H, m), 3.04-3.00(1H, m), 3.23-3.09(3H, m), 3.82(1H, brd, J=13.9Hz), 4.25(2H, qd, J=16.5, 5.9Hz), 4.40(1H, brd, J=13.4Hz), 7.05(1H, d, J=7.5Hz), 7.28-7.08(7H, m), 8.49(2H, brs), 8.61(1H, t, J=5.9Hz)

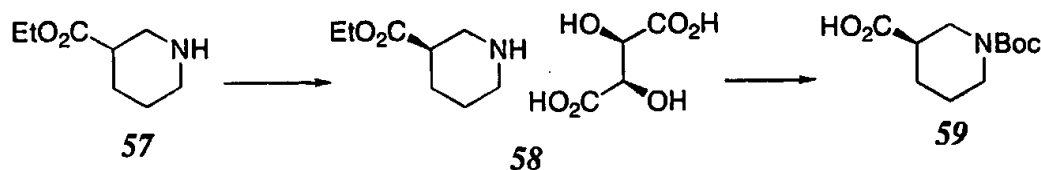
HPLC保持時間: 29.16分

実施例16

(R)-ピペリジン-3-カルボン酸(2-(2-オキソ-2-スピロ(インダン-1,4-ピペリジン)-1-イル-エチル)-フェニル)-アミド塩酸塩 (56)



34



Akkerman A. M. ら, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 70, 913(1951)に記載の方法を参考にして中間体(58)を調製した。すなわち、市販のニペコチン酸エチルエステル(57) 21.0gとd-酒石酸20.0gをエタノール110mlに溶解して、4℃で終夜放置した。析出した結晶を濾取し、エタノール、エタノール-酢酸エチル=1:1で順次洗淨した。乾燥して得られた粗中間体(58) 34.48gをエタノールから3回再結晶を行い中間体(58) 12.07g(29%)を得た。

$[\alpha]_D^{23} + 51.8^\circ$ (c=2.07, 0.2%モリブデン酸アンモニウム水溶液)

文献値: $[\alpha]_D^{23} + 51^\circ$ (c=2, 0.2%モリブデン酸アンモニウム水溶液)

10 融点 155-156℃ (文献値: 155-156℃)

中間体(58) 6.17gをジオキサン-水(2:1) 100mlに懸濁し、水酸化ナトリウム6.75gとジ-tert-ブチルジカルボナート4.82gを氷冷下に加えて4時間攪拌した。反応液にクエン酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣にヘキサンを加えて析出した結晶を濾取し、ヘキサンで洗淨して中間体(59) 4.60g(定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 1.45(9H, s), 1.53-1.35(1H, m), 1.75-1.58(2H, m), 2.08-2.04(1H, m), 2.48(1H, m), 2.85(1H, m), 3.03(1H, brs), 3.88(1H, m), 4.11(1H, brs)

実施例1に記載の方法と同様にして、中間体(13)の代わりに中間体(59)を

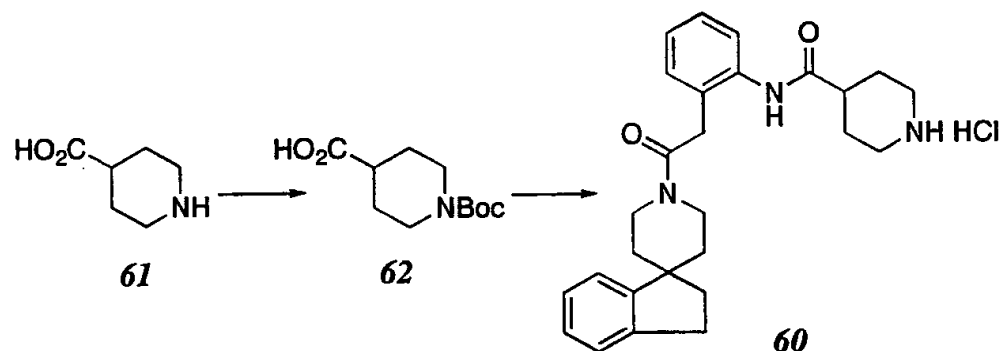
20 用いて、化合物(56) 0.014gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 1.80-1.37(7H, m), 2.02(2H, t, J=7.1Hz), 2.11-2.06(1H, m), 3.20-2.72(9H, m), 3.83-3.67(2H, m), 3.91(1H, brd, J=13.0Hz), 4.40(1H, brd, J=13.0Hz), 7.29-7.09(7H, m), 7.49-7.45(1H, m), 9.12-8.95(2H, m), 10.05(1H, d, J=7.9Hz)

25 HPLC保持時間: 29.28分

実施例 17

ピペリジン-4-カルボン酸 (2-(2-オキソ-2-スピロ(インダン-1,4-
-ピペリジン)-1-イル-エチル)-フェニル)-アミド塩酸塩 (60)



5

市販のイソニペコチン酸2.58gをジオキサン-水(1:1)40mlに懸濁し、水酸化ナトリウム0.80gとジ-tert-ブチルジカルボナート4.80gを氷冷下に加えて終夜攪拌した。反応液を約半量まで減圧下濃縮し、5%硫酸水素カリウム水溶液を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム

10 で乾燥後、減圧下濃縮して中間体(62)4.32g(94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ 1.45(9H, s), 1.73-1.56(2H, m), 1.98-1.85(2H, m), 2.49(1H, m), 2.85(2H, m), 4.04(2H, m)

実施例1に記載の方法と同様にして、中間体(13)の代わりに中間体(62)を用いて、化合物(60)0.082gを得た。

15 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 300\text{MHz}) \delta$ 1.65-1.38(4H, m), 1.88-1.74(2H, m), 2.07-1.99(4H, m), 3.01-2.64(6H, m), 3.18(1H, t, $J=11.0\text{Hz}$), 3.33(2H, brd, $J=12.4\text{Hz}$), 3.75-3.68(2H, m), 3.96(1H, brd, $J=14.1\text{Hz}$), 4.39(1H, brd, $J=12.8\text{Hz}$), 7.30-7.06(7H, m), 7.53(1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 8.62-8.34(2H, m), 9.93(1H, s)

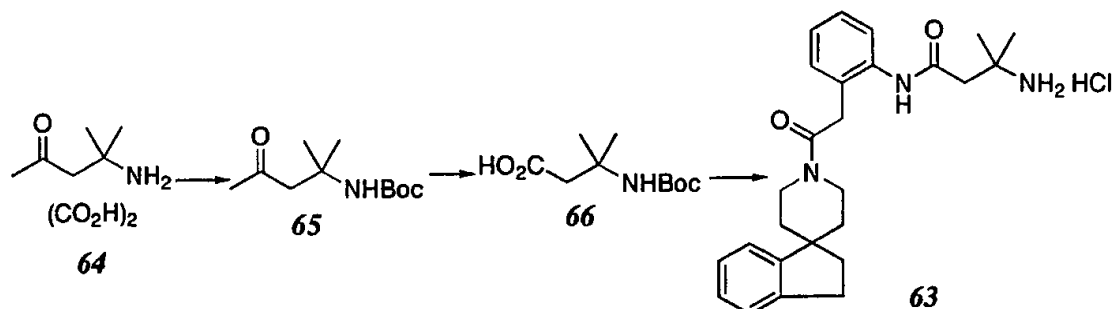
HPLC保持時間: 28.70分

20

実施例 18

3-アミノ-3-メチル-N-(2-(2-オキソ-2-スピロ(インダン-1,4-

－ピペリジン）－1－イル－エチル）－フェニル）－ブチルアミド塩酸塩（63）



市販のジアセトンアミン・シュウ酸塩（64）7.06gをジオキサソーン水（2：1）150mlに懸濁し、水酸化ナトリウム3.03gとジ-tert-ブチルジカルボナート8.25gを氷冷下に加えて終夜攪拌した。反応液にクエン酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水、10%クエン酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮して中間体（65）6.67g(90%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.35(6H, s), 1.42(9H, s), 2.14(3H, s), 2.87(2H, s), 4.84(1H, brs)

水酸化ナトリウム8.85gを水75mlに溶解し、氷冷下に臭素4.15mlを10分間で滴下した。さらに中間体（65）5.78gを10分間で加え、ジオキサソーン35mlを加えた後、終夜攪拌した。反応液にクエン酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、シクロヘキシルアミン3.07mlを加えて、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥した。

得られた結晶を酢酸エチルと10%クエン酸水溶液で溶解し、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮して中間体（66）2.313g(40%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.40(6H, s), 1.45(9H, s), 2.73(2H, s)

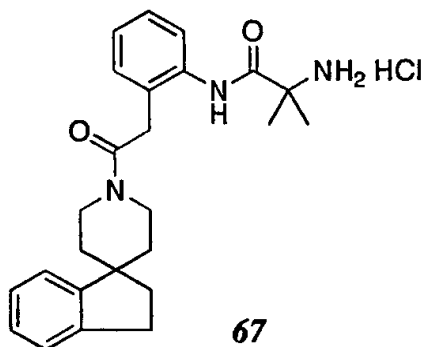
実施例1に記載の方法と同様にして、中間体（13）の代わりに中間体（66）を用いて、化合物（63）0.049gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.36(6H, s), 1.64-1.42(4H, m), 2.02(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$),
2.70(2H, s), 2.80-2.75(1H, m), 2.84(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.17(1H, t, $J=11.7\text{Hz}$),
3.79(2H, s), 3.92(1H, brd, $J=13.7\text{Hz}$), 4.40(1H, brd, $J=13.2\text{Hz}$), 7.29-7.07(7H,
m), 7.52-7.49(1H, m), 8.25-8.00(3H, m), 10.14(1H, s)

5 HPLC保持時間: 29.10分

実施例 19

2-アミノ-N-(2-(2-オキソ-2-スピロ(インダン-1,4-ピペリジ
ン)-1-イル-エチル)-フェニル)-イソブチルアミド塩酸塩(67)



10

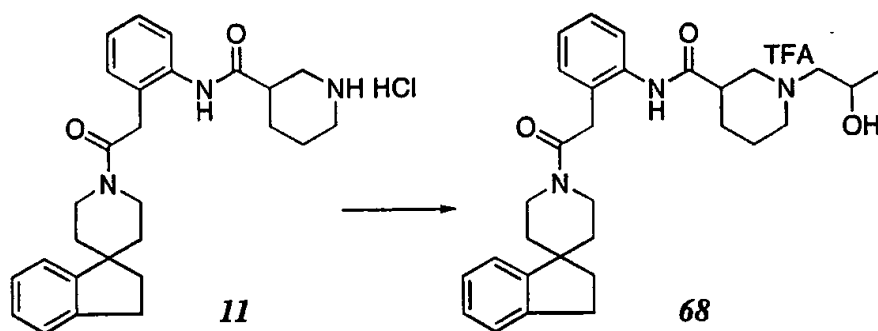
実施例 1 に記載の方法と同様にして、中間体(13)の代わりに市販のN-tert-ブ
トキシカルボニル-2-アミノイソ酪酸を用いて、化合物(67) 0.017gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.65-1.44(10H, m), 2.09-2.00(2H, m), 2.89-2.73(3H,
m), 3.22(1H, t, $J=11.9\text{Hz}$), 3.80(2H, m), 4.04-4.00(1H, m), 4.40(1H, brd, $J=$
15 13.0Hz), 7.35-7.05(7H, m), 7.49-7.45(1H, m), 8.43-8.22(3H, m), 10.37(1H, s)

HPLC保持時間: 29.66分

実施例 20

1-(2-ヒドロキシ-プロピル)-ピペリジン-3-カルボン酸(2-(2-オキ
20 ソ-2-スピロ(インダン-1,4-ピペリジン)-1-イル-エチル)-フェニ
ル)-アミド・トリフルオロ酢酸塩(68)



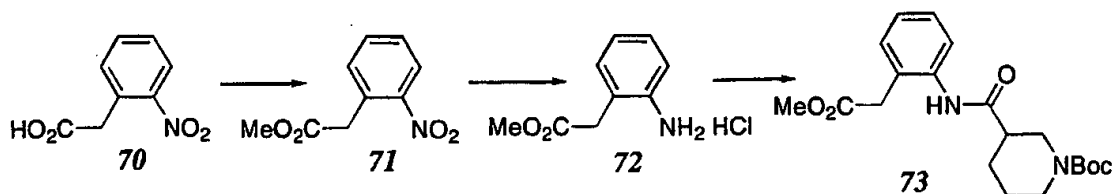
実施例 1 に記載の化合物 (11) 6.3mg をプロピレンオキシド 1ml に溶解し、極少量の活性アルミナ (中性) とトリエチルアミン 0.002ml を加えて室温で終夜放置した。プロピレンオキシドを減圧下留去後、残渣に 1N 塩酸を加えてアルミナを濾別し、1N 塩酸で洗浄後、濾洗液を合わせて凍結乾燥した。得られた粉末を 0.1% TFA 水で溶解し、Waters 社製 Sep-Pak C18 を用いて脱塩し、凍結乾燥して化合物 (68) 9.0mg (定量的) を得た。

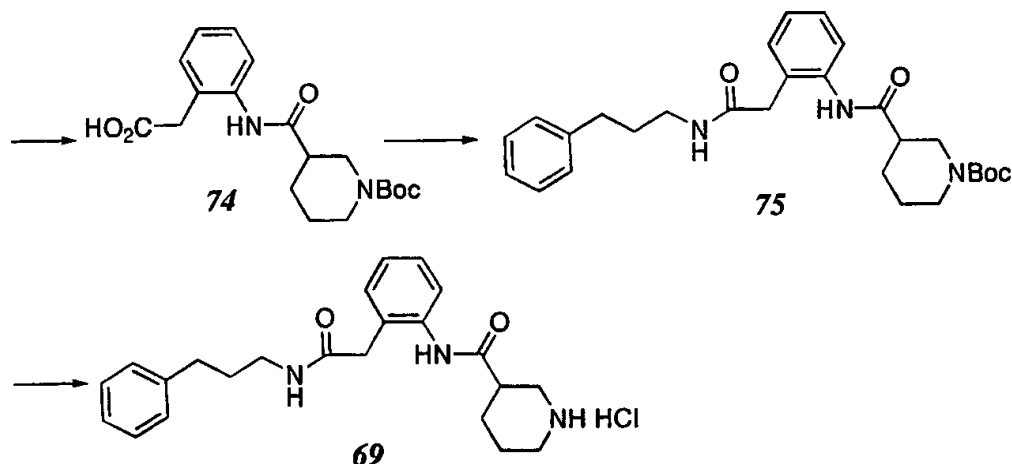
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.10 (3H, d, $J=6.06\text{Hz}$), 2.17-1.30 (10H, m), 3.65-2.70 (11H, m), 3.85-3.70 (2H, m), 4.00-3.87 (1H, m), 4.16-4.05 (1H, m), 4.45-4.35 (1H, m), 5.48 (1H, brs), 7.31-7.07 (7H, m), 7.52-7.45 (1H, m), 9.23 (1H, brs), 10.08-10.03 (1H, m)

HPLC 保持時間: 30.30 分

実施例 2 1

15 ピペリジン-3-カルボン酸 (2-(3-フェニルプロピルカルバモイルメチル)-フェニル)-アミド塩酸塩 (69)





市販の 2-ニトロフェニル酢酸 (70) 10.28g をクロロホルム 100ml に溶解し、メ
 タノール 23ml、ジメチルアミノピリジン 6.93g、EDC·HCl 16.23g を加えて、0℃で
 5 30 分間攪拌し、さらに室温で終夜攪拌した。溶媒を留去後、酢酸エチルを加えて、
 飽和食塩水、1N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マ
 グネシウムで乾燥し、濃縮して中間体 (71) 12.16g (定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ δ 3.72(3H, s), 4.03(2H, s), 7.36(1H, dd, $J=7.5, 1.3\text{Hz}$),
 7.48(1H, td, $J=7.9, 1.5\text{Hz}$), 7.60(1H, td, $J=7.5, 1.5\text{Hz}$), 8.12(1H, dd, $J=8.0,$
 10 1.3Hz)

中間体 (71) 7.51g をメタノール 100ml に溶解し、10%Pd-C 1.00g を加えて、水
 素雰囲気下で 6 時間攪拌した。触媒を濾別後、メタノールで洗浄し、濾洗液を減圧下
 濃縮した。残渣に 4N塩酸/ジオキサン 15ml を加えて溶解した後に、減圧下留去し、ベ
 ンゼンを加えて 2 回共沸後、乾燥して中間体 (72) 6.40g (82%) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$ δ 3.62(3H, s), 3.88(2H, s), 7.41-7.26(4H, m)

中間体 (72) 6.4g をジメチルホルムアミド 500ml に溶解し、HOBt 4.29g、実施例
 1 に記載の中間体 (13) 7.28g、EDC·HCl 6.08g、ジメチルアミノピリジン 3.88g、
 トリエチルアミン 3.21g を氷冷下加えて、終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え
 て、飽和食塩水、10%クエン酸水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層
 20 を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラ
 ム (50g、ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 & 50g、トルエン：酢酸エチル = 2 :

1) で2回精製して中間体(73) 2.00g (17%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ δ 1.47(9H, s), 1.54-1.40(1H, m), 1.83-1.68(2H, m), 2.17-2.03(1H, m), 2.48(1H, m), 2.80(1H, brs), 3.07(1H, m), 3.60(1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 3.65(1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 3.72(3H, s), 4.02(1H, brs), 4.27(1H, m), 7.10(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.20(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.29(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 8.86(1H, brs)

中間体(73) 1.052gをメタノール 20mlに溶解し、4N水酸化ナトリウム水溶液 1.68mlを氷冷下加えて、同温度で2時間、さらに室温にて、2時間攪拌した。10%クエン酸水を加えて酸性とした後に、酢酸エチルを加え、10%クエン酸水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、シクロヘキシルアミン 0.333gを室温で滴下した。30分間攪拌後、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した。濾上物を10%クエン酸水と酢酸エチルで溶解し、10%クエン酸水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮して中間体(74) 1.008g (99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ δ 1.46(9H, s), 1.54-1.35(1H, m), 1.75-1.66(1H, m), 2.09-1.80(2H, m), 2.50(1H, m), 2.93(1H, brs), 3.15(1H, dd, $J=13.4, 9.9\text{Hz}$), 3.56(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 3.62(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 3.88(1H, brs), 4.16(1H, m), 7.14(1H, m), 7.30-7.20(2H, m), 7.48(1H, m), 8.57(1H, s)

中間体(74) 100mgをジメチルホルムアミド20mlに溶解し、HOBt 44.7mg、EDC·HCl 63.5mg、フェニルプロピルアミン 44.8mgを氷冷下加えて、終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて、飽和食塩水、10%クエン酸水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して中間体(75) 125.3mg (95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ δ 1.46(9H, s), 1.60-1.40(1H, m), 1.83-1.71(4H, m), 2.14(1H, m), 2.65-2.45(3H, m), 2.90-2.60(1H, m), 3.04(1H, dd, $J=13.0, 11.0\text{Hz}$), 3.18(2H, m), 3.36(2H, m), 4.05(1H, brs), 4.31(1H, m), 6.85(1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 7.30-6.97(8H, m), 7.82(1H, brs), 10.3(1H, m)

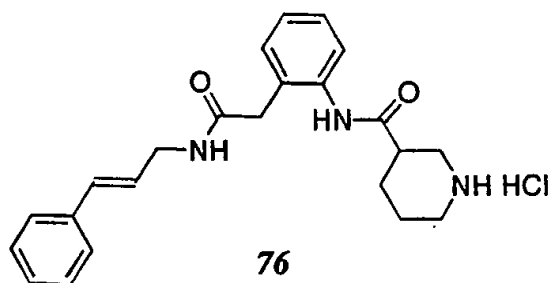
中間体 (75) 125.3mgを氷冷下、4N塩酸/ジオキサン20mlに溶解し、0℃で2時間攪拌した。減圧下濃縮後、ジオキサンと水を加えて溶解し、凍結乾燥して化合物 (69) 86.9mg (80%) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ 1.89-1.63(5H, m), 2.07(1H, m), 2.56-2.49(2H, m), 2.87
5 (2H, m), 3.04(3H, m), 3.17(1H, m), 3.51(2H, m), 3.72-3.62(1H, m), 7.27-7.08
(9H, m), 7.60(1H, d, J=7.3Hz), 8.95-8.40(2H, m), 10.42(1H, s)

HPLC保持時間: 25.80分

実施例 2 2

10 ピペリジン-3-カルボン酸 (2-(3-フェニル-アリルカルバモイルメチル)-
フェニル)-アミド塩酸塩 (76)



実施例 2 1 に記載の方法と同様にして、フェニルプロピルアミンの代わりにシンナミルアミンを用いて、化合物 (76) 84.6mgを得た。

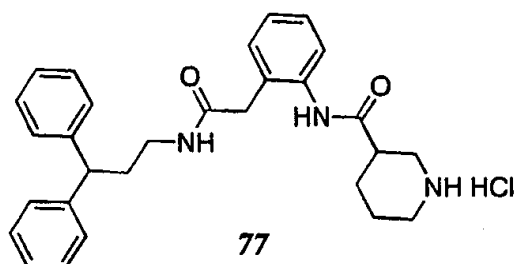
15 ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ 1.89-1.60(3H, m), 2.15-2.04(1H, m), 3.08-2.77(3H, m),
3.16(1H, m), 3.58-3.33(3H, m), 3.90-3.83(2H, m), 6.22(1H, dt, J=15.9, 5.7Hz),
6.43(1H, d, J=15.9Hz), 7.12(1H, td, J=7.5, 1.3Hz), 7.37-7.19(8H, m), 7.59(1H,
m), 9.10-8.63(2H, m), 10.35(1H, s)

HPLC保持時間: 25.42分

20

実施例 2 3

ピペリジン-3-カルボン酸 (2-(3,3-ジフェニル-プロピルカルバモイルメ
チル)-フェニル)-アミド塩酸塩 (77)



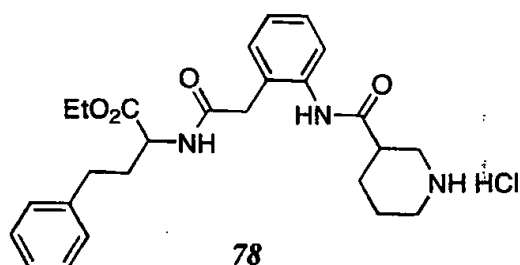
実施例 2 1 に記載の方法と同様にして、3-フェニルプロピルアミンの代わりに3,3-ジフェニルプロピルアミンを用いて、化合物(77) 136.6mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.86-1.62(3H, m), 2.10-2.00(1H, m), 2.15(2H, m), 3.06-2.77(5H, m), 3.16(1H, m), 3.34(1H, m), 3.67(2H, m), 3.93(1H, m), 7.37-7.08(14H, m), 7.59(1H, m), 9.10-8.47(2H, m), 10.38(1H, s)

HPLC保持時間: 30.14分

実施例 2 4

10 4-フェニル-2-(2-(2-(ピペリジン-3-カルボニル)-アミノ)-フェニル)-アセチルアミノ)-酪酸エチルエステル塩酸塩(78)



15 実施例 2 1 に記載の方法と同様にして、3-フェニルプロピルアミンの代わりにD,L-ホモフェニルアラニンエチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩を用いて、化合物(78) 92.8mgを得た。

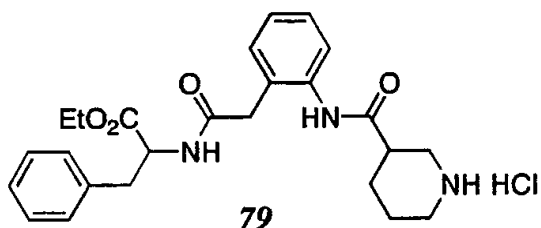
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.13(1.5H, t, J=7.0Hz), 1.12(1.5H, t, J=7.1Hz), 2.15-1.60(6H, m), 2.67-2.50(2H, m), 2.93-2.80(2H, m), 3.02(1H, m), 3.16(1H, m), 3.38-3.27(1H, m), 3.64-3.53(2H, m), 4.17-3.99(3H, m), 7.27-7.09(8H, m), 7.32(1H, d, J=7.5Hz), 7.56(1H, m), 8.74(1H, brs), 8.86(0.5H, m), 10.07(0.5H, d,

J=4.2Hz)

HPLC保持時間：27.88分&28.02分

実施例 2 5

- 5 3-フェニル-2-(2-(2-(ピペリジン-3-カルボニル)-アミノ)-フェニル)-アセチルアミノ)-プロピオン酸エチルエステル塩酸塩 (79)



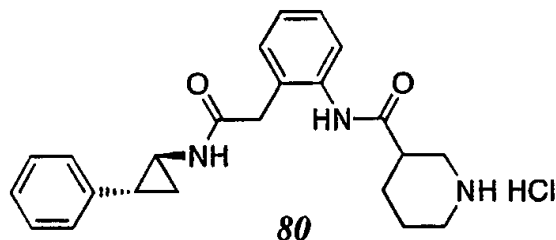
- 10 実施例 2 1 に記載の方法と同様にして、3-フェニルプロピルアミンの代わりに D L-フェニルアラニンエチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩を用いて、化合物 (79) 68.2mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ 1.06(3H, t, J=7.1Hz), 1.89-1.65(3H, m), 2.04(1H, m), 3.06-2.80(5H, m), 3.16(1H, m), 3.49(2H, m), 3.74-3.63(1H, m), 4.02(2H, q, J=7.1Hz), 4.44(1H, m), 7.27-7.03(9H, m), 7.53-7.49(1H, m), 8.84(1H, m), 8.82 (0.5H, m), 10.00(0.5H, s)

- 15 HPLC保持時間：26.18分&26.28分

実施例 2 6

ピペリジン-3-カルボン酸 (2-(トランス-2-フェニル-シクロプロピルカルバモイルメチル)-フェニル)-アミド塩酸塩 (80)



20

実施例 2 1 に記載の方法と同様にして、3-フェニルプロピルアミンの代わりにト

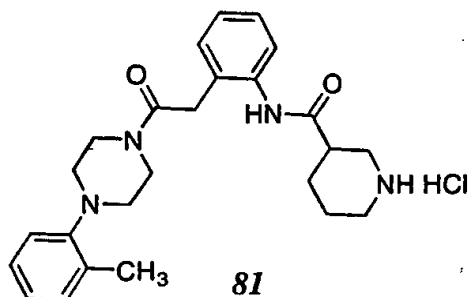
ランスー 2-フェニルシクロプロピルアミン塩酸塩を用いて、化合物 (80) 60.5mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.22-1.06(2H, m), 1.87-1.63(3H, m), 1.94(1H, m), 2.07(1H, m), 2.93-2.77(3H, m), 3.01(1H, t, $J=12.3\text{Hz}$), 3.16(1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 3.49(2H, m), 3.67(1H, m), 7.25-7.06(9H, m), 7.57(1H, m), 8.73(1H, m), 8.81(1H, m), 10.31(1H, m)

HPLC保持時間: 24.88分

実施例 27

10 ピペリジン-3-カルボン酸 (2-(2-オキソ-2-(4-オートルイル-ピペラジ
ン-1-イル)-エチル)-フェニル)-アミド塩酸塩 (81)



実施例 21 に記載の方法と同様にして、フェニルプロピルアミンの代わりに 1-(オートルイル)ピペラジン塩酸塩を用いて、化合物 (81) 72.7mg を得た。

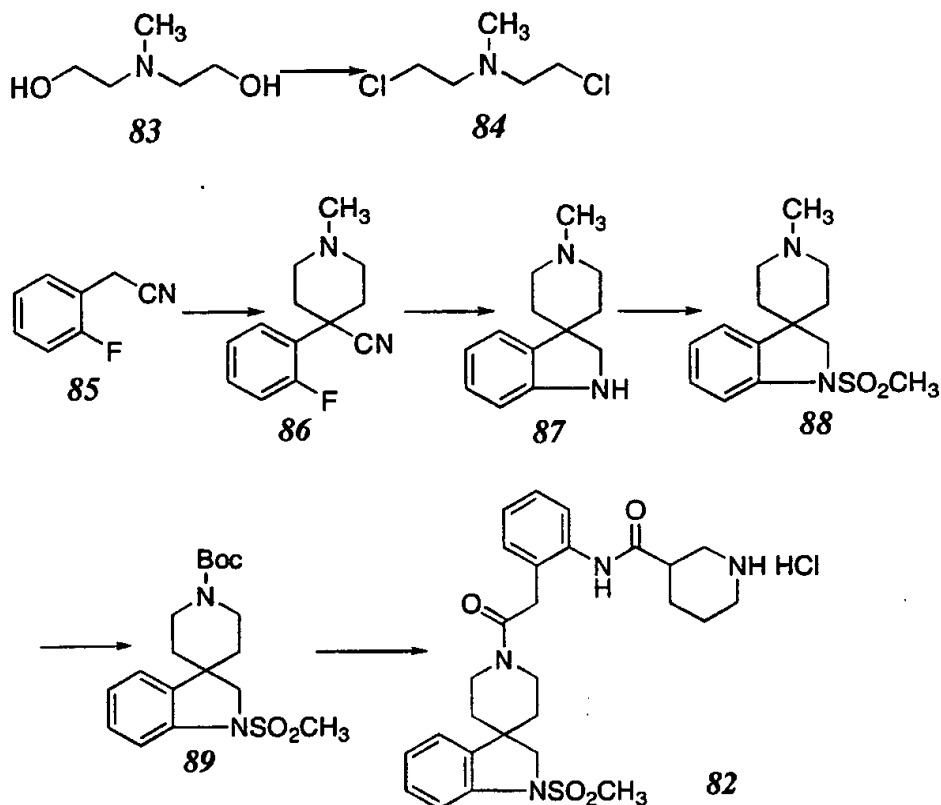
15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.87-1.58(3H, m), 2.13-2.03(1H, m), 2.26(3H, s), 3.07-2.70(7H, m), 3.22-3.12(1H, m), 3.90-3.25(7H, m), 6.99-6.96(2H, m), 7.26-7.12(5H, m), 7.44(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 9.00-8.86(2H, m), 9.96(1H, s)

HPLC保持時間: 26.88分

20 実施例 28

ピペリジン-3-カルボン酸 (2-(2-オキソ-2-(1,2-ジヒドロ-1-メ
タンスルホニルスピロ (3H-インドール-3,4-ピペリジン)-1-イル)-エ

チル) -フェニル) -アミド塩酸塩 (82)



- 5 塩化チオニル3.0gに2, 2'-メチルイミノジエタノール (83) 1.37gを氷冷下
滴下後、クロロホルム 2mlを加え、室温にて40分間攪拌した。60℃に加温後、エタノ
ールを加えさらに15分間攪拌した。終夜放置後、ジエチルエーテルを加え、析出した
白色沈澱を濾取し、エーテルで洗浄、乾燥して中間体 (84) 1.99g (90%) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 270MHz) δ 2.83(3H, s), 3.6-3.4(4H, m), 4.02(4H, t, J=6.9Hz),
10 11.0(1H, brs)

- ヘキサンで洗浄、乾燥した水素化ナトリウム1.28gに2-フルオロフェニルアセト
ニトリル (85) 1.58gのジメチルスルホキシド (20ml) 溶液を20分間で滴下し、40
分間攪拌した。そして、中間体 (84) 1.99gのジメチルスルホキシド (20ml) 溶液
を加え、75℃で3時間攪拌した。終夜放置後、水を加えてジエチルエーテルで5回抽出
15 し、エーテル層を2N塩酸 (300ml) で分液した。塩酸層を水酸化カリウムでpH10とし
た後、再度ジエチルエーテルで抽出した。得られたエーテル層を無水硫酸ナトリウム

で乾燥後、減圧留去して中間体 (86) 2.02g (89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270MHz) δ 2.26–2.21(4H, m), 2.38(3H, s), 2.57–2.47(2H, m), 2.99–2.94(2H, m), 7.21–7.08(2H, m), 7.39–7.30(1H, m), 7.45(1H, td, $J=7.6, 2.2\text{Hz}$)

水素化リチウムアルミニウム1.40gにグライム43mlを加え、氷冷下無水エタノール
5 3.5mlを滴下した。30分間加熱還流後、中間体 (86) 2.01gのグライム (23ml) 溶液
を30分間で滴下し、さらに40時間加熱還流を続けた。放冷後、水1.5ml、15%水酸化ナ
トリウム水溶液1.5ml、水5mlを順次加えて反応を停止後、析出した不溶物を濾過し、
濾上物をクロロホルムで2回洗浄した。濾洗液を飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水
炭酸カリウムで乾燥し、減圧下濃縮して中間体 (87) 1.79g (96%) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 1.77–1.72(2H, m), 2.12–1.90(4H, m), 2.33(3H, s), 2.86–
2.80(2H, m), 3.43(2H, s), 3.68(1H, brs), 6.64(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.74(1H, td,
 $J=7.3, 1.0\text{Hz}$), 7.09–7.00(2H, m)

GC-MS: 202(M^+), 203($\text{M}+\text{H}$)

中間体 (87) 1.79gをクロロホルムに溶解し、トリエチルアミン1.07gと塩化メタ
15 ンスルホニル1.22gを0℃で加え1時間攪拌した。さらに、トリエチルアミン0.45gと
塩化メタンスルホニル0.51gを追加し、室温で1時間攪拌を継続した。溶媒を留去後、
酢酸エチルと飽和重曹水を加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。そして無水
硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮して得られた残渣を1N塩酸に溶解し、ジエ
チルエーテルで洗浄した。塩酸層に重曹を加えアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽
20 出し、さらに飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、
減圧濃縮して中間体 (88) 1.38g (56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 1.79–1.68(2H, m), 2.13–1.96(4H, m), 2.34(3H, s), 2.90
(3H, s), 2.90–2.86(2H, m), 3.80(2H, s), 7.06(1H, td, $J=7.3, 1.0\text{Hz}$), 7.25–7.17
(2H, m), 7.40–7.37(1H, m)

25 中間体 (88) 1.21gを1,2-ジクロロエタン80mlに溶解し、氷冷下クロロギ酸1-
クロロエチル0.56mlを滴下し、4時間加熱還流した。放冷後、減圧下濃縮し、残渣に
メタノール100mlを加えて、さらに1時間加熱還流させた。溶媒を減圧留去して、脱

メチル体を得た。

得られた脱メチル体をジオキサン-水 (2 : 1) 30mlに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液5.6mlとジ-tert-ブチルジカルボナート1.036gを氷冷下加えて終夜攪拌した。反応液にクエン酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム (25g、ヘキサン：酢酸エチル=2:1) で精製して中間体 (89) 0.79g (50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ 1.49(9H, s), 1.71-1.61(2H, m), 1.89-1.81(2H, m), 2.92(3H, s), 2.96-2.83(2H, m), 3.85(2H, s), 4.15-4.09(2H, m), 7.07(1H, dt, J=7.4, 1.1Hz), 7.16(1H, dd, J=7.5, 1.3Hz), 7.24(1H, dt, J=7.9, 1.5Hz), 7.40(1H, d, J=8.0Hz)

中間体 (89) 97.7mgをアセトニトリル20mlに溶解し、メタンスルホン酸 256mgを氷冷下加えて1時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン269mgを加え、さらにジメチルホルムアミド20ml、HOBt 39.6mg、実施例21に記載の中間体 (74) 106.3mg、EDC·HCl 56.2mgを加えて終夜攪拌した。溶媒を減圧下濃縮した後、酢酸エチルを加えて、飽和食塩水、10%クエン酸水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮後シリカゲルカラム (20g、ヘキサン：酢酸エチル=1:2) で精製した。

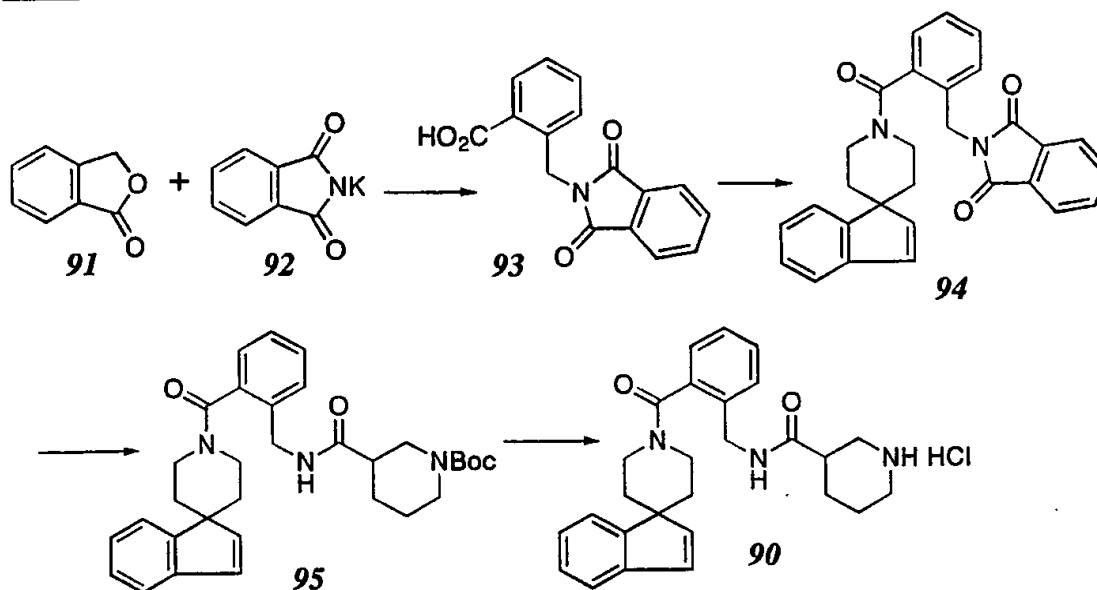
得られた残渣を氷冷下、4N塩酸/ジオキサン20mlに溶解し、0℃で2時間攪拌した。減圧下濃縮後、ジオキサンと水を加えて溶解し、凍結乾燥して化合物 (82) 64.2mg (44%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz}) \delta$ 1.90-1.43(7H, m), 2.07(1H, m), 2.95-2.70(3H, m), 3.03(3H, s), 3.50-3.00(4H, m), 4.00-3.68(5H, m), 4.39(1H, m), 7.04(1H, t, J=6.2Hz), 7.31-7.14(6H, m), 7.46(1H, d, J=7.7Hz), 8.70(2H, m), 9.97(1H, d, J=9.5Hz)

HPLC保持時間：25.70分

実施例29

ピペリジン-3-カルボン酸 2-(スピロ(1H-インデン-1, 4-ピペリジン)-1-カルボニル)-ベンジルアミド塩酸塩 (90)



5 市販のフタリド (91) 2.000g及びフタルイミドカリウム (92) 3.000gをジメチルホルムアミド10mlに溶解し、5時間加熱還流した。放冷後、更に酢酸6ml、水10mlを加え、室温で2時間攪拌した。析出した固体を濾取し、再結晶(エタノール/水)により中間体 (93) 3.384g (81%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 5.14(s, 2H), 7.15(d, 1H, J=7.5Hz), 7.38(dt, 1H, J=0.9Hz, 7.5Hz), 7.47(dt, 1H, J=1.5Hz, 7.5Hz), 7.84-7.95(m, 5H), 13.23(s, 1H)

実施例 1 に記載の中間体 (14) 114mg をアセトニトリル 20ml に溶解し、氷冷下メ
タンスルホン酸 260 μ l を加えて 2 時間攪拌した後、トリエチルアミン 585 μ l、中間体
(93) 135mg、EDC \cdot HCl 92mg、HOBt 65mg を順次加え、室温で終夜攪拌した。反応液
を減圧濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え、10%クエン酸水、飽和重曹水、飽和食塩水
15 で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー (クロロホルム) にて粗精製品として中間体 (94) 204mg を得た。

$$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta \text{ 1.24-1.68(m, 2H), 1.98-2.32(m, 2H), 3.14-3.48(m, 2H),}$$
$$\text{3.64-3.86(m, 2H), 4.80-5.28(m, 2H), 6.81-6.95(m, 2H), 7.23-7.48(m, 8H),}$$
$$\text{7.73-7.76(m, 2H), 7.87-7.90(m, 2H)}$$

中間体(94)の粗精製品204mgをエタノール20mlに溶解し、氷冷下ヒドラジーン水合物200 μ lを加えて3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これに実施例1に記載の中間体(13)184mg、EDC \cdot HCl 157mg、HOBt 111mgを加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え、10%クエン酸水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：1)にて中間体(95)115mg(54%、中間体(93)より2段階)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ 1.25-1.54(m, 13H), 1.84-2.32(m, 4H), 2.62-3.02(m, 3H), 3.20-3.48(m, 2H), 3.68-3.78(m, 1H), 3.84-4.26(m, 3H), 4.77-4.87(m, 2H), 6.75-6.93(m, 3H), 7.22-7.47(m, 8H)

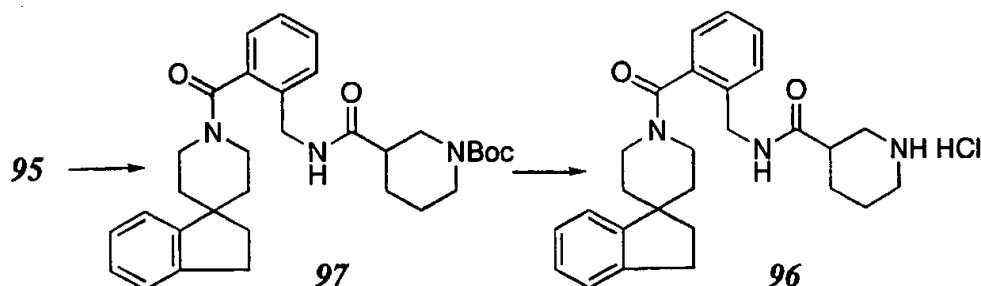
中間体(95)53mgに4N塩酸/ジオキサン10mlを加えて、氷冷下2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を凍結乾燥することにより化合物(90)49.5mg(100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz}) \delta$ 1.03-1.20(m, 1H), 1.22-1.39(m, 1H), 1.53-1.80(m, 3H), 1.83-2.33(m, 3H), 2.66-3.00(m, 3H), 3.11-3.28(m, 2H), 3.55-3.72(m, 2H), 4.13-4.38(m, 2H), 4.54-4.66(m, 2H), 6.83(d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 7.07-7.52(m, 11H), 8.67(m, 1H)

HPLC保持時間：20.85分

実施例30

ピペリジン-3-カルボン酸 2-(スピロ(インダン-1, 4-ピペリジン)-1-カルボニル)-ベンジルアミド塩酸塩(96)



実施例 29 に記載の中間体 (95) 52mg をエタノール 20ml に溶解し、10%Pd-C 40mg を加えて、水素雰囲気下室温で 4 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾上物をエタノールで洗浄後、濾洗液を減圧濃縮することにより中間体 (97) 54mg (100%) を得た。

¹H-NMR(CDCI₃, 300MHz) δ 1.44(s, 9H), 1.46-1.51(m, 2H), 1.64-1.78(m, 4H), 1.84-1.98(m, 2H), 2.03-2.24(m, 3H), 2.64-3.12(m, 5H), 3.18-3.32(m, 1H), 3.55-3.63(m, 1H), 3.84-4.16(m, 3H), 4.64-4.93(m, 2H), 6.79(br, 1H), 7.16-7.47(m, 8H)

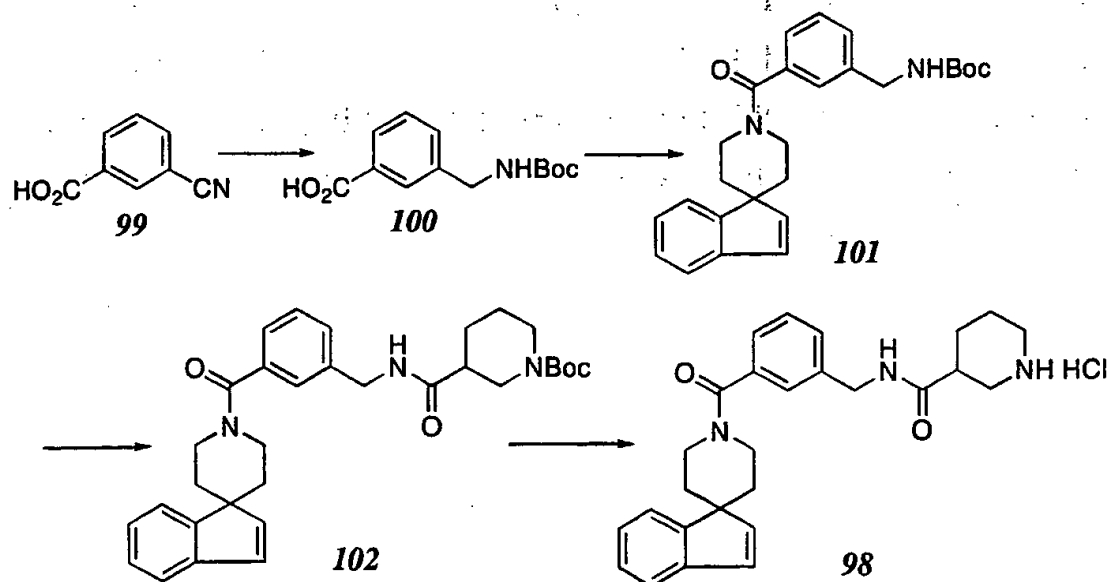
中間体 (97) 54mg に 4N 塩酸 / ジオキサン 10ml を加えて、氷冷下 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を凍結乾燥することにより化合物 (96) 40.2mg (85%) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ 1.34-1.40(m, 1H), 1.54-1.81(m, 6H), 1.90-2.15(m, 3H), 2.69-3.00(m, 6H), 3.11-3.30(m, 3H), 3.45-3.58(m, 1H), 4.15-4.43(m, 2H), 4.51-4.62(m, 1H), 7.11-7.34(m, 8H), 8.60-8.91(m, 3H)

HPLC 保持時間 : 23.93 分

15 実施例 31

ピペリジン-3-カルボン酸 3-(スピロ(1H-インデン-1, 4-ピペリジン)-1-カルボニル)-ベンジルアミド塩酸塩 (98)



市販のm-シアノ安息香酸(99) 1.0514g、テトラ-n-ブチルアンモニウムボロ
ハイドライド5.3178gをジクロロメタン50mlに溶解し、10時間加熱還流した。反応
液を減圧濃縮後、これに4N塩酸60mlを加え、更に1時間加熱還流した。放冷後、氷冷
下水酸化ナトリウム10.02gを加えて塩基性にし、これにジ-tert-ブチルジカルボナー
5 ト1.8385g、ジオキサン60mlを加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮後、
5%硫酸水素カリウム水でpH=2~3として酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無
水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより中間体(100) 1.886g
(22%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.47(s, 9H), 4.38(s, 2H), 4.96(sbr, 1H), 7.42-7.53(m,
10 2H), 8.00-8.02(m, 2H)

実施例29に記載の中間体(94)の合成と同様の方法で、中間体(100)
121mgより粗精製品として中間体(101) 209mgを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.25-1.38(m, 2H), 1.46(s, 9H), 1.91-2.20(m, 2H), 3.18-
3.48(m, 2H), 3.82-3.96(m, 1H), 4.32-4.48(m, 2H), 4.72-5.02(m, 2H), 6.82(d, 1H,
15 J=5.7Hz), 6.88(d, 1H, J=5.7Hz), 7.21-7.46(m, 8H)

中間体(101)(粗精製品) 197mgをアセトニトリル20mlに溶解し、氷浴下メタ
ンスルホン酸260μlを加えて3時間攪拌した後、トリエチルアミン585μl、実施例1
に記載の中間体(13) 110mg、EDC·HCl 92mg、HOBt 65mgを順次加え、室温で終夜攪
拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え、10%クエン酸水、飽和重曹
20 水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:1)により中間体(10
2) 173mg(82%、中間体(100)より2段階)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.25-1.57(m, 13H), 1.60-1.68(m, 2H), 1.84-2.18(m, 4H),
2.28-2.36(m, 1H), 2.98-3.44(m, 3H), 3.82-4.98(m, 2H), 4.40-4.67(m, 2H),
25 4.72-4.84(m, 1H), 6.82(d, 1H, J=5.8Hz), 6.89(d, 1H, J=5.8Hz), 7.21-7.40(m, 8H)

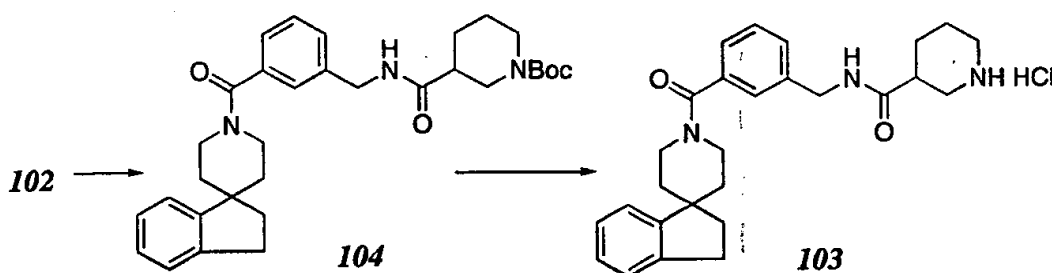
実施例29に記載の化合物(90)の合成と同様の方法で中間体(102) 70mgよ
り化合物(98) 61.9mg(100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.16-1.30(m, 2H), 1.53-1.82(m, 3H), 1.90-2.13(m, 3H), 2.65-3.03(m, 3H), 3.10-3.28(m, 2H), 3.41-3.72(m, 3H), 4.32(m, 2H), 4.54-4.66(m, 1H), 6.84(d, 1H, $J=5.6\text{Hz}$), 7.13(d, 1H, $J=5.6\text{Hz}$), 7.16-7.51(m, 9H), 8.60-9.00(m, 2H)

5 HPLC保持時間: 23.20分

実施例 3 2

ピペリジン-3-カルボン酸 3-(スピロ(インダン-1,4-ピペリジン)-1-カルボニル)-ベンジルアミド塩酸塩 (103)



10

実施例 3 0 に記載の中間体 (97) の合成と同様の方法で、実施例 3 1 に記載の中間体 (102) 100mg より中間体 (104) 101mg (100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 1.42(s, 9H), 1.39-1.47(m, 2H), 1.60-1.96(m, 6H), 2.04-2.17(m, 2H), 2.28-2.36(m, 1H), 2.90-3.28(m, 6H), 3.70-3.98(m, 3H), 4.37-4.55(m, 2H), 4.66-4.76(m, 1H), 6.57(br, 1H), 7.17-7.40(m, 8H)

15

実施例 3 0 に記載の化合物 (96) の合成と同様の方法で、中間体 (104) 101mg より化合物 (103) 78.7mg (89%) を得た。

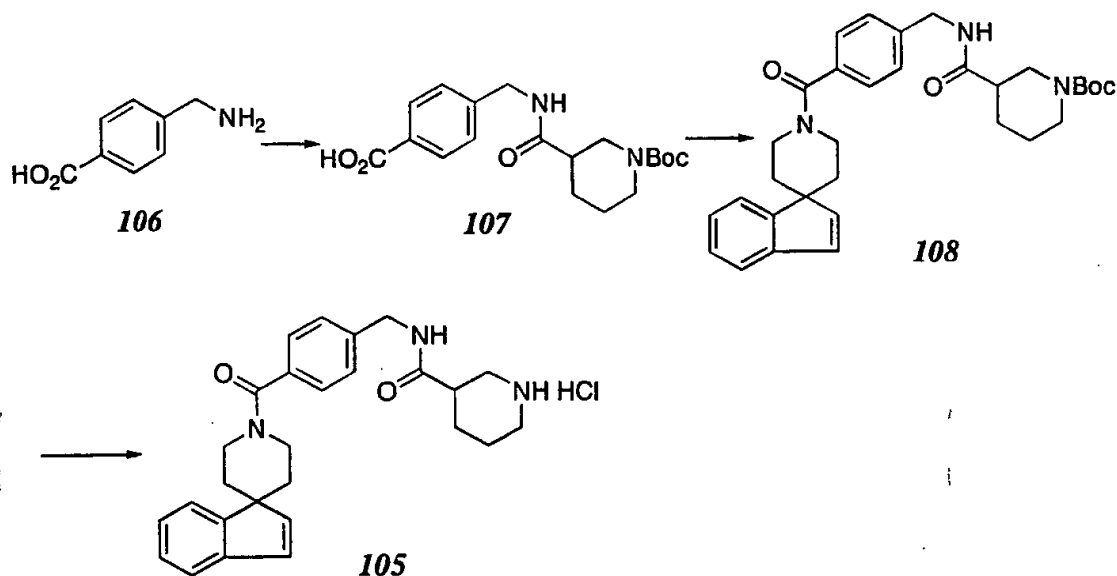
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.35-1.80(m, 7H), 1.90-1.96(m, 1H), 2.03-2.12(m, 2H), 2.72(m, 1H), 2.84-3.01(m, 5H), 3.10-3.23(m, 3H), 3.45-3.51(m, 1H), 4.26(dd, 1H, $J=5.9\text{Hz}$, 15.6Hz), 4.36(dd, 1H, $J=5.9\text{Hz}$, 15.6Hz), 4.48-4.62(m, 1H), 7.11-7.42(m, 8H), 8.71-8.87(m, 3H)

20

HPLC保持時間: 23.54分

実施例 3 3

ピペリジン-3-カルボン酸 4-(スピロ(1H-インデン-1, 4-ピペリジン)-1-カルボニル)-ベンジルアミド塩酸塩(105)



実施例 1 に記載の中間体 (13) 459mg、市販の N-ヒドロキシスクシンイミド 351.3mg、EDC·HCl 383.0mg をジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、室温で 3 時間攪拌した後、市販の p-アミノメチル安息香酸 (106) 334.5mg、トリエチルアミン 306μl を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水、1N 塩酸水を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル: 酢酸=300: 200: 1) により中間体 (107) 618mg (85%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.44(s, 9H), 1.41-1.55(m, 1H), 1.65-1.72(m, 1H), 1.90-1.98(m, 2H), 2.53(br, 1H), 2.94-3.02(m, 1H), 3.15(dd, 1H, J=9.9Hz, 13.4Hz), 3.80-3.88(m, 1H), 4.10-4.20(m, 1H), 4.29-4.41(m, 1H), 4.56-4.65(m, 1H), 7.14 (br, 1H), 7.23-7.28(m, 2H), 7.75-7.83(m, 2H)

実施例 29 に記載の中間体 (94) の合成と同様の方法で、中間体 (107) 157mg より中間体 (108) 235mg (100%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.30-1.55(m, 13H), 1.60-1.68(m, 2H), 1.83-2.17(m, 4H),

2.30-2.40(m, 1H), 3.00-3.42(m, 3H), 3.80-3.96(m, 2H), 4.40-4.52(m, 2H),
4.73-4.85(m, 1H), 6.82(d, 1H, J=5.7Hz), 6.88(d, 1H, J=5.7Hz), 7.21-7.27(m, 2H),
7.29-7.36(m, 4H), 7.43-7.46(m, 2H)

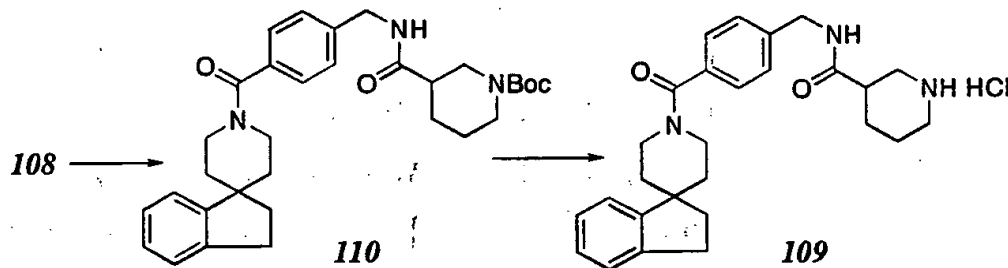
実施例 29 に記載の化合物 (90) の合成と同様の方法で、中間体 (108) 91mg
5 より化合物 (105) 84.8mg (100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.06-1.33(m, 2H), 1.53-1.80(m, 3H), 1.90-2.10(m, 3H),
2.63-3.03(m, 3H), 3.08-3.28(m, 3H), 3.66-3.81(m, 2H), 4.27(dd, 1H, J=5.9Hz,
15.8Hz), 4.34(dd, 1H, J=5.9Hz, 15.8Hz), 4.49-4.65(m, 1H), 6.83(d, 1H, J=5.5Hz),
7.12(d, 1H, J=5.5Hz), 7.15-7.52(m, 8H), 8.72-8.95(m, 3H)

10 HPLC保持時間: 23.00分

実施例 34

ピペリジン-3-カルボン酸 4-(スピロ(インダン-1, 4-ピペリジン)-1-カルボニル)-ベンジルアミド塩酸塩 (109)



15

実施例 30 に記載の中間体 (97) の合成と同様の方法で、実施例 33 に記載の中
間体 (108) 122mgより中間体 (110) 123mg (100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 300MHz) δ 1.42(s, 9H), 1.38-1.51(m, 2H), 1.59-1.99(m, 6H), 2.04-
1.17(m, 2H), 2.33-2.38(m, 1H), 2.81-3.27(m, 6H), 3.68-4.00(m, 3H), 4.38-4.44
20 (m, 2H), 4.63-4.75(m, 1H), 6.89(br, 1H), 7.16-7.27(m, 6H), 7.36-7.38(m, 2H)

実施例 30 に記載の化合物 (96) の合成と同様の方法で、中間体 (110)
123mgより化合物 (109) (93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.34-1.84(m, 7H), 1.90-1.98(m, 1H), 2.01-2.13(m, 2H),

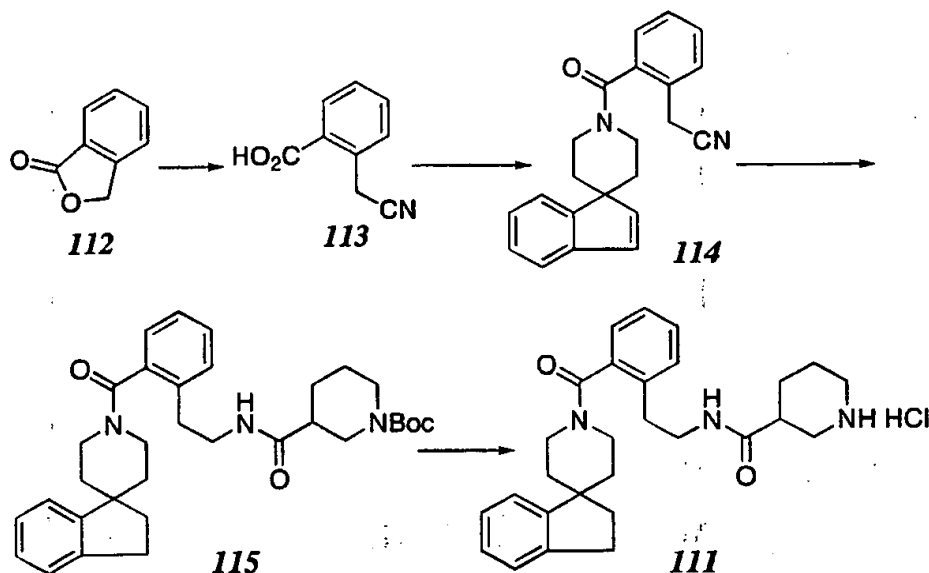
2.72(m, 1H), 2.82-3.01(m, 5H), 3.10-3.29(m, 3H), 3.48-3.60(m, 1H), 4.26(dd, 1H, J=6.2Hz, 15.9Hz), 4.34(dd, 1H, J=6.2Hz, 15.9Hz), 4.40-4.58(m, 1H), 7.12-7.41(m, 8H), 8.71-8.91(m, 3H)

HPLC保持時間: 23.39分

5

実施例 3 5

ビペリジン-3-カルボン酸 (2-(2-(スピロ(インダン-1,4-ビペリジン)-1-カルボニル)-フェニル)-エチル)-アミド塩酸塩 (111)



10

市販のフタリド (112) 1.96gとシアン化カリウム0.951gを混合し、180℃で4時間攪拌した。放冷後、水20mlを加えて、不溶物を濾別した。濾液に6N塩酸を加えて酸性とした後、飽和重曹水で中和し、活性炭で脱色操作をした。濾液を再び濃塩酸で酸性とした後、4℃で終夜放置した。析出した結晶を濾取し、乾燥して中間体 (11

15

3) 1.209g(51%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 4.27(2H, s), 7.52-7.47(1H, m), 7.69-7.62(2H, m), 8.23-8.21(1H, m)

中間体 (113) 0.216gをジメチルホルムアミド30mlに溶解し、実施例 10に記載の中間体 (26) 0.300g、HOBt 0.181g、EDC·HCl 0.257g、トリエチルアミン0.187ml

を加えて終夜攪拌した。酢酸エチルを加えて、飽和食塩水、1N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム（20g、ヘキサン：酢酸エチル=1:1）で精製して中間体（114）0.281g(64%)を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ 1.30-1.20(1H, m), 1.49(1H, brd, $J=13.2\text{Hz}$), 2.30-1.97(2H, m), 3.25(1H, td, $J=13.6, 3.1\text{Hz}$), 3.42(1H, t, $J=11.9\text{Hz}$), 4.30-3.60(3H, m), 4.83(1H, m), 6.81(1H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 6.87(1H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 7.48-7.18(8H, m)

- 中間体（114）0.281gをエタノール50mlに溶解し、10%Pd-C 0.172gと4N塩酸／ジオキサン0.214mlを加えて、水素雰囲気下56時間攪拌した。触媒を濾別しエタノール
10 で洗浄後、溶媒を減圧下濃縮した。

- 得られた残渣をジメチルホルムアミド30mlに溶解し、実施例1に記載の中間体（13）0.164g、HOBt 0.096g、EDC-HCl 0.137g、トリエチルアミン0.099mlを加えて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて、飽和食塩水、10%クエン酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下
15 濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム（20g、ヘキサン：酢酸エチル=1:2）で精製して中間体（115）0.268g(69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ 1.44(9H, s), 1.96-1.41(8H, m), 2.21-2.00(3H, m), 3.29-2.65(8H, m), 3.55-3.52(3H, m), 4.13-3.96(2H, m), 4.79(1H, t, $J=13.5\text{Hz}$), 7.79-7.15(9H, m)

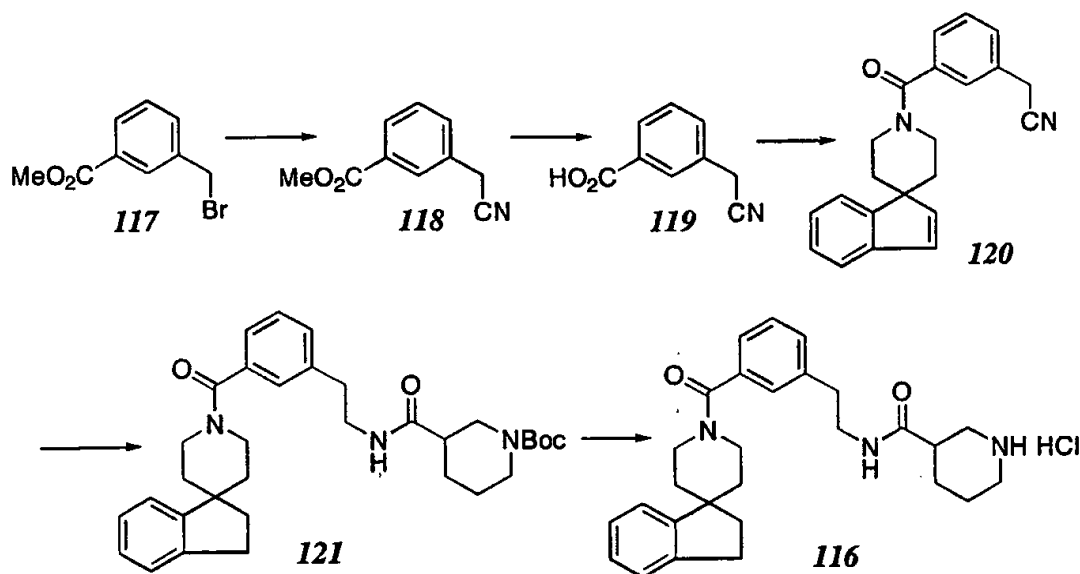
- 20 中間体（115）0.267gを4N塩酸／ジオキサン30mlに溶解し、氷冷下2時間攪拌した。減圧下濃縮後得られた残渣を水に溶解し、凍結乾燥して化合物（111）0.217g(92%)を得た。

- $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz}) \delta$ 1.84-1.38(8H, m), 2.05(2H, m), 3.00-2.53(8H, m), 3.40-3.05(6H, m), 4.57(1H, m), 7.37-7.10(8H, m), 8.38-8.26(1H, m), 9.09-8.92
25 (2H, m)

HPLC保持時間：29.86分

実施例 3 6

ピペリジン-3-カルボン酸 (2-(3-(スピロ(インダン-1, 4-ピペリジン)-1-カルボニル)-フェニル)-エチル)-アミド塩酸塩 (116)



5

10

市販の3-(ブロモメチル)安息香酸メチル(117) 1.325gをジメチルスルホキシド10mlに溶解し、シアン化ナトリウム0.283gを加えて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水で洗浄後、有機層をさらに飽和食塩水、1N塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム(50g、ヘキサン：酢酸エチル=2:1)で精製して中間体(118) 0.772g(76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ 3.83-3.81(2H, m), 3.93(3H, s), 7.51-7.44(1H, m), 7.58-7.54(1H, m), 8.03-8.00(2H, m)

15

中間体(118) 0.746gをメタノール40mlに溶解し、4N水酸化ナトリウム水溶液2.13mlを加えて、室温で6時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を1N塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して中間体(119) 0.657g(96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ 3.84(2H, s), 7.56-7.51(1H, m), 7.65-7.61(1H, m), 8.11-

8.07(2H, m)

中間体 (119) 0.198g をジメチルホルムアミド 30ml に溶解し、実施例 10 に記載
の中間体 (26) 0.275g、HOBt 0.166g、EDC·HCl 0.236g、トリエチルアミン 0.344ml
を加えて終夜撹拌した。酢酸エチルを加えて、飽和食塩水、1N塩酸、飽和重曹水、飽
5 和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して
得られた残渣をシリカゲルカラム (30g、ヘキサン：酢酸エチル=1:1) で精製して中
間体 (120) 0.190g(47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ 1.49-1.27(2H, m), 2.13-1.99(2H, m), 3.40-3.23(2H, m),
3.78(2H, s), 3.95-3.75(1H, m), 4.78-4.75(1H, m), 6.81(1H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 6.87
10 (1H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 7.47-7.19(8H, m)

中間体 (120) 0.190g をエタノール 50ml に溶解し、10%Pd-C 0.20g と 4N塩酸/ジ
オキサン 0.145ml を加えて、水素雰囲気下 40 時間撹拌した。触媒を濾別しエタノール
で洗浄後、溶媒を減圧下濃縮した。

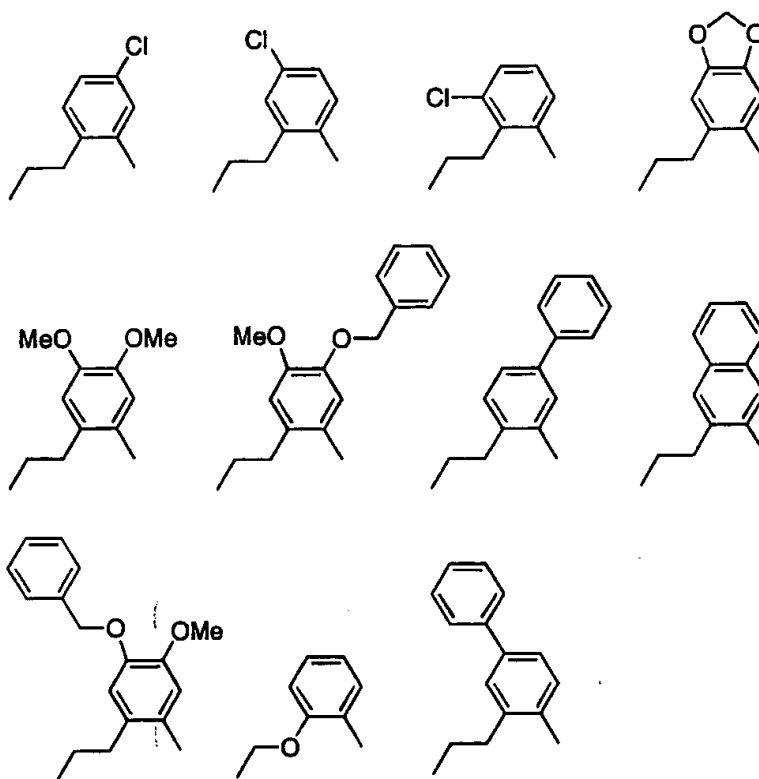
得られた残渣をジメチルホルムアミド 30ml に溶解し、実施例 1 に記載の中間体 (1
15 3) 0.091g、HOBt 0.054g、EDC·HCl 0.076g、トリエチルアミン 0.055ml を加えて終夜
撹拌した。反応液に酢酸エチルを加えて、飽和食塩水、10%クエン酸水溶液、飽和重
曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下
濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (10g、ヘキサン：酢酸エチル=1:3) で精
製して中間体 (121) 0.166g(77%)を得た。

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ 1.44(9H, s), 1.99-1.32(8H, m), 2.22-2.03(3H, m), 2.82
(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.94(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.24-2.65(4H, m), 3.47(2H, m), 3.93-
3.72(3H, m), 4.80-4.65(1H, m), 6.53(1H, brs), 7.37-7.14(8H, m)

中間体 (121) 0.166g を 4N塩酸/ジオキサン 30ml に溶解し、氷冷下 2 時間撹拌し
た。減圧下濃縮後得られた残渣を水に溶解し、凍結乾燥して化合物 (116)
25 0.136g(93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz}) \delta$ 1.76-1.35(8H, m), 2.07-2.05(2H, m), 2.59(1H, m),
3.00-2.72(7H, m), 3.15-3.04(2H, m), 3.50-3.20(3H, m), 3.62-3.52(1H, m),

—R¹⁰—Y¹—環A¹—:



実施例 3 8

5 生物学的活性の測定

本発明のベンゼン誘導体の、成長ホルモンの放出を亢進させる作用の測定は、Smith R. G.ら、Science, 260, 1640(1993)記載の方法を参考にして行った。

即ち、7週齢雄性Wistar/STラットから摘出した下垂体を、HBSS(-)で3回洗浄した後、ハサミを用い、1mm角程度になるように組織を細切した。組織を15ml丸底遠沈管に移し替え10ml HBSS(-)で3回洗浄した。洗浄後、下垂体 1 個あたり0.1mlの酵素液を加え、37°C water bathで酵素消化を開始した。途中5分間毎にピペッティングを行い、分散細胞となるまで約20分から30分間処理した。室温、1200rpmで2から3分間遠心し上清を除き培養液8mlを加え、更に同様操作を2回繰り返し分散細胞を洗浄した。96穴プレートに1 x 10⁴細胞数/100 μl/wellで細胞を蒔き込み37°C、5%CO₂で培養を開始した。

15 培養開始3日後、培養上清を捨てアッセイ液を添加し、1.5時間培養しアッセイ液で

1 回洗浄した後、被験化合物液を添加し37℃、5%CO₂インキュベーターで15分間反応させた。上清を回収した後、上清中のGH濃度をRIA法で測定した。

RIAバッファー(1%BSA、0.1%NaN₃、25mM EDTA / PBS(pH=7.6))で希釈した試料50μlと¹²⁵I標識化GH(約10,000cpm)50μlと1,000倍希釈ウサギ由来抗ラットGH血清(Biogenesis社製)50μlをRIA用96穴プレート(Costar社)にそれぞれ加え、4℃で3日間反応させた。ProteinA含有細胞膜面分を加え、20分間放置後、遠心し上清を回収した。沈殿物をRIAバッファーで洗浄した後、¹²⁵I量を測定した。標準GHで標準曲線を作製し、試料中のGH濃度を算出した。

EC₅₀値(B)は、試験に用いた化合物濃度XnMと試験上清中の測定GH濃度Yng/mlを下記の計算式に代入し、回帰計算から求めた。また、AとCはいずれも回帰計算より得られた値を示し、Cは化合物を添加しない時の上清中のGH濃度を、Aは化合物濃度Xを無限大にした場合の培養上清中のGH濃度とCの差を示している。

$$Y = AX / (B + X) + C$$

但し、培養液の組成は10%ウマ血清、2.5%ウシ胎児血清、1%非必須アミノ酸、1%抗生物質/DMEMで、アッセイ液の組成は25mM HEPES/培養液(pH7.3)であった。また被験化合物液はDMSOにて1000倍濃度に調製した化合物液1μlをアッセイ液1mlに加えて調製した。さらに酵素液は、Collagenase 400mg、DNase type I 1mg、BSA 1gをHEPES-Buffer(0.8% NaCl、0.037% KCl、0.9% Glucose、1%ストレプトマイシン・ペニシリン、0.7mM Na₂HPO₄、25mM HEPES(pH7.4))40mlで溶解し、1mg/mlCaCl₂226μlを加え、最終量50mlになるようにHEPES-Bufferを加え、0.22μmのフィルターでろ過滅菌し使用した。

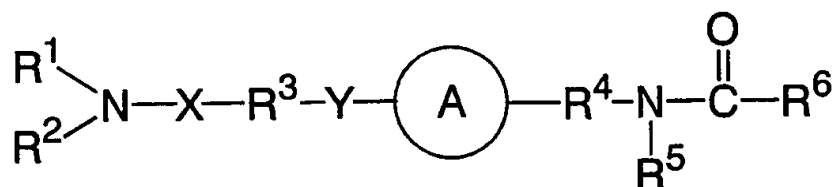
上記の測定方法により、実施例1の化合物(11)の生物学的活性を測定したところ、EC₅₀値は34nMであった。

25 産業上の利用可能性

本発明によって、成長ホルモン放出亢進剤として有用な新規なベンゼン誘導体を提供することができる。

請求の範囲

1. 式:



- 5 [式中、環Aは、置換されてもよいベンゼン環または置換されてもよいナフタレン環を表す。Xは、 $-CO-$ または $-SO_2-$ を表す。Yは、酸素原子または単結合を表す。

- R^3 は、単結合または炭素数1～3のアルキレンを表す。 R^4 は、単結合または炭素数1～2のアルキレンを表す。 R^5 は、水素原子を表すか、水酸基で置換されてもよいアルキル基、水酸基で置換されてもよいアルケニル基または水酸基で置換されてもよいアルキニル基を表す。
- 10

R^6 は、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアミノアルキル基、置換されてもよい飽和含窒素複素環基、または置換されてもよい飽和含窒素複素環基で置換されたアルキル基を表す。

- 15 R^1 および R^2 は、下記の(1)、(2)または(3)のとおりである。

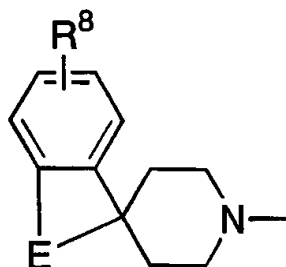
(1) R^1 は、式： $Ar-R^7-$ で表される基を表し、 R^2 は、水素原子または低級アルキル基を表す。

- Ar は、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいナフチル基、置換されてもよいテトラヒドロナフチル基、置換されてもよいインデニル基、置換されてもよいインダニル基または置換されてもよいベンゾ複素環基を表す。 R^7 は、置換されてもよい炭素数1～4のアルキレン、置換されてもよい炭素数2～4のアルケニレン、置換されてもよい炭素数2～4のアルキニレンまたはシクロアルカンジイルを表す。
- 20

(2) R^1 および R^2 が一緒になって窒素原子と共に、置換されてもよいフェニル基

で置換された飽和含窒素複素環基を表す。

(3) R^1 および R^2 が一緒になって窒素原子と共に、式：



(Eは、置換されてもよいエチレン、置換されてもよいビニレン、 $-CH_2N$
 R^9 —または $-NR^9CH_2-$ を表す。 R^8 は、置換基を表す。 R^9 は、水素原子、
 低級アルキル基、低級アルカノイル基または低級アルキルスルホニル基を表
 す。)で表される基を表す。]

で表されるベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩。

2. 環Aが置換されてもよいベンゼン環である請求項1記載のベンゼン誘導体
 10 またはその薬学上許容される塩。

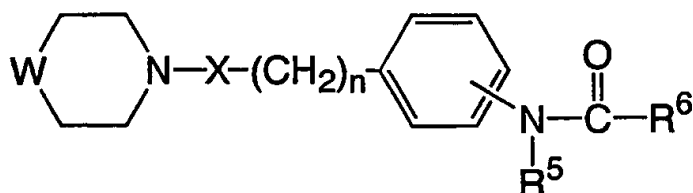
3. R^1 および R^2 が一緒になって窒素原子と共に、置換されてもよいスピロ
 (インダン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル基、置換されてもよい1, 2-ジ
 ヒドロスピロ(3H-インドール-3, 4'-ピペリジン)-1'-イル基、置換さ
 れてもよい4-フェニルピペラジン-1-イル基、置換されてもよい4-フェニルピ
 15 ペリジン-1-イル基、置換されてもよい3-フェニルプロピル基、置換されてもよ
 い1-ナフチルメチル基、置換されてもよい2-ナフチルメチル基、置換されてもよ
 い2-(2, 3-ジヒドロ-2-インドリル)エチル基、または置換されてもよい2
 -(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-キノリル)エチル基である請求項1または
 2記載のベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩。

4. Yが単結合である請求項1~3のいずれか記載のベンゼン誘導体またはそ
 20 の薬学上許容される塩。

5. R^3 がメチレンまたはエチレンである請求項1~4のいずれか記載のベン
 ゼン誘導体またはその薬学上許容される塩。

6. R^4 が単結合である請求項1～5のいずれか記載のベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩。

7. 式:



5 [式中、X、 R^5 および R^6 は、請求項1における意義と同義である。

Wは、置換されてもよい1-インダニリデン基、置換されてもよいフェニルイミノ基または置換されてもよいフェニルメチレン基を表す。nは、1または2を表す。]

で表される請求項1記載のベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩。

8. Xが-CO-である請求項1～7のいずれか記載のベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩。

9. R^6 が置換されてもよい飽和含窒素複素環基または置換されてもよいアミノアルキル基である請求項1～8のいずれか記載のベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩。

10. R^6 が置換されてもよい3-ピペリジルまたは置換されてもよい2-アミノ-2-プロピルである請求項1～9のいずれか記載のベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩。

11. 請求項1～10のいずれか記載のベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩を含有する医薬。

12. 成長ホルモン放出亢進剤である請求項11記載の医薬。

13. 請求項1～10のいずれか記載のベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩を含有する成長ホルモン放出の亢進方法。

14. 成長ホルモン放出亢進剤を製造するための、請求項1～10のいずれか記載のベンゼン誘導体またはその薬学上許容される塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP98/01629

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁶ C07D211/60, 221/20, 401/12, 471/10, A61K31/445, 31/495 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
|---|--|--|
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁶ C07D211/60, 221/20, 401/12, 471/10, A61K31/445, 31/495 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN) | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO, 94/07496, A1 (MERCK & CO., INC.), April 14, 1994 (14. 04. 94), Full text ; particularly Examples 4, 7, 18 ; | 1-11 |
| A | Table 2 & AU, 9352923, A, & EP, 663827, A1 & JP, 8-502474, A & US, 5670509, A | 12, 14 |
| P, X | WO, 98/17625, A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), April 30, 1998 (30. 04. 98), | 1-2, 4-6, 8-11 |
| P, A | Particularly Examples 52 to 66, 68 to 69 ; Tables 6, 7 (Family: none) | 3, 7, 12, 14 |
| A | GB, 2297972, A (MERCK & CO., INC.), August 21, 1996 (21. 08. 96), Full text & US, 5656606, A | 1-12, 14 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | |
| Date of the actual completion of the international search July 7, 1998 (07. 07. 98) | | Date of mailing of the international search report July 21, 1998 (21. 07. 98) |
| Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office | | Authorized officer |
| Facsimile No. | | Telephone No. |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01629

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 13 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

| | | |
|---|---|-------------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) | | |
| Int. Cl. ⁸ C07D211/60, 221/20, 401/12, 471/10 A61K31/445, 31/495 | | |
| B. 調査を行った分野 | | |
| 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) | | |
| Int. Cl. ⁸ C07D211/60, 221/20, 401/12, 471/10 A61K31/445, 31/495 | | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの | | |
| 国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN) REGISTRY (STN) | | |
| C. 関連すると認められる文献 | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | WO, 94/07496, A1 (MERCK & CO., INC.) 14. 4月. 1994 (14. 04. 94), 全文, 特に, 実施例4, 7, 18, 及び, 表2 | 1-11 |
| A | &AU, 9352923, A &EP, 663827, A1 &JP, 8-502474, A&US, 5670509, A | 12, 14 |
| P, X | WO, 98/17625, A1 (第一製薬株式会社) 30. 4月. 1998 (30. 04. 98) 特に, 実施例52-66, 68-69, 及び表6, 7 | 1-2, 4-6, 8-11 |
| P, A | (ファミリーなし) | 3, 7, 12, 14 |
| <input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列举されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。 | | |
| * 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献 | | |
| 国際調査を完了した日 07. 07. 98 | 国際調査報告の発送日 21.07.98 | |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 小川 慶子 印 | 4C 8014 |
| 電話番号 03-3581-1101 内線 3452 | | |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| A | GB, 2 2 9 7 9 7 2, A (MERCK & CO., INC.) 21.8月.1996 (21.08.96), 全文 &US, 5 6 5 6 6 0 6, A | 1-12, 14 |

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 13 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲13に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。